



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ανάλυση της φαρμακευτικής αγοράς αντιδιαβητικών φαρμάκων

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Δημήτριος Λεωνίδας, Καθηγητής Βιοχημείας

**Αναστασία Σανδρή
Α.Μ. 00046
Αθήνα, 2019**



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION
INSTITUTE OF BIOLOGY, MEDICINAL CHEMISTRY & BIOTECHNOLOGY

**INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES
IN
BIOENTREPRENEURSHIP**



MASTER THESIS

Analysis of the antidiabetic pharmaceuticals market

SUPERVISOR: Demetres Leonidas, Professor Biochemistry

**Anastasia Sandri
R.N. 00046
Athens, 2019**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στο

ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ

που απονέμει το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, σε συνεργασία με το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών

Εγκρίθηκε την από την τριμελή εξεταστική επιτροπή:

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
Δημήτριος Λεωνίδας	Καθηγητής Βιοχημείας	
Άννα-Μαρία Ψαρρά	Επίκουρος Καθηγήτρια Βιοχημείας	
Βασιλική Σκαμνάκη	Λέκτορας Βιοχημείας-Μεταβολισμού	

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	2
ΣΚΟΠΟΣ.....	3
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	4
1.1 Τι είναι ο σακχαρώδης διαβήτης.....	4
1.2 Ταξινόμηση τύπων σακχαρώδη διαβήτη.....	5
1.2.1 Διαβήτης τύπου 1.....	5
1.2.2 Διαβήτης τύπου 2.....	6
1.2.3 Διαβήτης κύησης.....	7
1.3 Η παγκόσμια εικόνα για τον διαβήτη.....	7
1.3.1 Επιπολασμός και επιδημιολογία του διαβήτη.....	7
1.3.2 Υγειονομικές δαπάνες για τον διαβήτη.....	10
1.4 Μοριακοί και μεταβολικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στο διαβήτη.....	11
1.4.1 Διαβήτης τύπου 1.....	11
1.4.2 Διαβήτης τύπου 2.....	13
2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	17
2.1 Ινσουλίνη.....	17
2.1.1 Βιοσύνθεση και έκκριση ινσουλίνης.....	17
2.1.2 Ανάλογα ινσουλίνης.....	18
2.2 Διγουανίδες-Μετφορμίνη.....	21
2.3 Σουλφονουλουρίες.....	23
2.4 Μεγλιτινίδες.....	24
2.5 Θειαζολιδινεδιόνες.....	25
2.5.1 Ενεργοποιημένοι υποδοχείς πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων.....	25
2.5.2 Εναλλακτικά παράγωγα θειαζολιδινεδιονών και πιθανοί στόχοι.....	26
2.6 Αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1.....	27
2.6.1 Εναλλακτικοί πιθανοί στόχοι και GLP-1.....	30
2.7 Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης.....	30
2.8 Αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4.....	31
2.9 Αναστολείς του συμμεταφορέα-2 νατρίου-γλυκόζης.....	33
3. ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	35
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	37
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	39

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια μεταβολική νόσος που χαρακτηρίζεται από αύξηση της γλυκόζης στο αίμα, η οποία κατά κύριο λόγο οφείλεται στην ελλιπή παραγωγή ινσουλίνης. Διακρίνεται σε τρεις κύριους τύπους, τον διαβήτη τύπου 1, τον διαβήτη τύπου 2 και τον διαβήτη κύησης. Ως χρόνιο νόσημα και με τον επιπολασμό να αυξάνεται παγκοσμίως, χαρακτηρίζεται ως η επιδημία του 21^{ου} αιώνα και οι συνέπειες των επιπλοκών του διαβήτη είναι σημαντικές όχι μόνο ως προς την οικονομική επιβάρυνση του παγκόσμιου συστήματος υγειονομικής περίθαλψης, αλλά κυρίως ως προς την ποιότητα ζωής των ασθενών. Πρόκειται για μια πολυπαραγοντική ασθένεια που περιλαμβάνει ευρύ φάσμα γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, οι οποίοι καθορίζουν την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου. Επιπλέον, η προσβολή από τον σακχαρώδη διαβήτη γίνεται σταδιακά χωρίς την εμφάνιση αξιοσημείωτων συμπτωμάτων κατά τα πρώτα στάδια. Λόγω αυτών των συνθηκών, απαιτείται εξατομικευμένη θεραπεία ανάλογα με το στάδιο εξέλιξης της νόσου και συνεχής παρακολούθηση. Η κύρια φαρμακευτική επιλογή για την αντιμετώπιση του διαβήτη είναι η ενέσιμη ινσουλίνη και τα ανάλογα αυτής. Εκτός από την ινσουλinoθεραπεία, η φαρμακευτική αγωγή περιλαμβάνει τις διγουανίδες, τις σουλφονουλουρίες, τις μεγλιτινίδες, τις θειαζολιδινεδιόνες, τους αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1, τους αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης και τις δύο νεότερες κατηγορίες φαρμάκων, τους αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 και τους αναστολείς του συμμεταφορέα-2 νατρίου-γλυκόζης. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση μπορεί να βασίζεται σε μονοθεραπεία, αλλά πολύ συχνά επιλέγεται συνδυασμός θεραπειών, ειδικά όταν ο τρόπος δράσης τους είναι συμπληρωματικός. Στόχος οποιασδήποτε θεραπευτικής προσέγγισης είναι ο αποτελεσματικός γλυκαιμικός έλεγχος με τις λιγότερες παρενέργειες.

ΛΕΞΕΙΣ – ΚΛΕΙΔΙΑ: Σακχαρώδης διαβήτης, διαβήτη τύπου 1, διαβήτη τύπου 2, επιπολασμός, μοριακοί μηχανισμοί, θεραπευτική αντιμετώπιση, ινσουλίνη, αντιδιαβητικοί παράγοντες

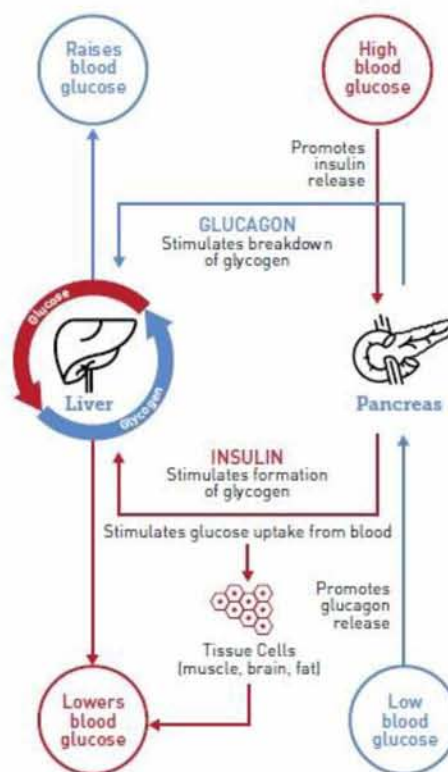
ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας είναι η παρουσίαση των θεραπευτικών προσεγγίσεων και η ανάλυση των διαθέσιμων κατηγοριών αντιδιαβητικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη, με βάση τον μηχανισμό δράσης αυτών και τους μοριακούς και μεταβολικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην εμφάνιση και την ανάπτυξη της νόσου.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Τι είναι ο σακχαρώδης διαβήτης

Τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα είναι ένα μέτρο του πόσο αποτελεσματικά ο οργανισμός ενός ατόμου χρησιμοποιεί τη γλυκόζη που λαμβάνει μέσω της τροφής. Σε ένα υγιές άτομο, τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μεταβάλλονται ελάχιστα παραμένοντας μέσα σε στενά φυσιολογικά όρια, τόσο σε φάση νηστείας όσο και σε μεταγευματική κατάσταση. Όταν στον οργανισμό υπάρχει περίσσεια, τα β-κύτταρα του παγκρέατος εκκρίνουν ινσουλίνη, μια πεπτιδική ορμόνη που ελέγχει τη μεταφορά της γλυκόζης από την κυκλοφορία του αίματος στα σωματικά κύτταρα, κυρίως τους σκελετικούς μύες και το λιπώδη ιστό. Αντίθετα, όταν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα είναι χαμηλά, τα α-κύτταρα του παγκρέατος απελευθερώνουν γλυκαγόνη, η οποία προάγει τη διάσπαση του γλυκογόνου του ήπατος οδηγώντας στην αύξηση του σακχάρου στο αίμα (Εικόνα 1) (Siddiqui *et al.*, 2013). Αυτός ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος είναι αποτέλεσμα της δυναμικής ισορροπίας μεταξύ της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο, της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ και της πρόσληψης και του μεταβολισμού της γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς (Kulina *et al.*, 2016).



Εικόνα 1: Γλυκαιμικός έλεγχος μέσω της δράσης ινσουλίνης και γλυκαγόνης (IDF Diabetes Atlas, 8th edition, 2017)

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια μεταβολική πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία). Αυτό συμβαίνει είτε επειδή ο οργανισμός δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη, είτε επειδή δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά την ινσουλίνη που παράγει. Η έλλειψη ινσουλίνης ή η ανικανότητα των κυττάρων του σώματος να ανταποκρίνονται στην ινσουλίνη οδηγεί σε υπεργλυκαιμία, που είναι το χαρακτηριστικό γνώρισμα του διαβήτη. Η υπεργλυκαιμία μπορεί με την πάροδο του χρόνου να προκαλέσει βλάβη σε διάφορα όργανα του σώματος οδηγώντας στην εμφάνιση νευροπαθειών, νεφροπαθειών, καρδιαγγειακών και οφθαλμολογικών παθήσεων. Ωστόσο, εάν επιτευχθεί κατάλληλη διαχείριση του διαβήτη αυτές οι σοβαρές επιπλοκές μπορούν να αποφευχθούν (Siddiqui *et al.*, 2013).

1.2 Ταξινόμηση τύπων σακχαρώδη διαβήτη

Η ταξινόμηση των τύπων διαβήτη έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών διαβουλεύσεων καθώς είναι σημαντική για τις στρατηγικές θεραπείας που θα επιλεγθούν σε κάθε περίπτωση. Παρ' όλα αυτά είναι ευρέως αποδεκτή η ταξινόμηση που προτάθηκε από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (American Diabetes Association, ADA) το 1997, σύμφωνα με την οποία υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι διαβήτη, ο τύπου 1, ο τύπου 2 και ο διαβήτης κύησης. Υπάρχουν επίσης κάποιες λιγότερο συχνές μορφές διαβήτη, όπως ο μονογονιδιακός και ο δευτεροπαθής. Ο μονογονιδιακός διαβήτης είναι αποτέλεσμα μετάλλαξης σε ένα μόνο γονίδιο και στην εκδήλωσή του η επίδραση του περιβάλλοντος είναι ανύπαρκτη ή πολύ μικρή. Εμφανίζεται στην εφηβική ή πρώιμη ενήλικη ηλικία και αποτελεί το 1-5% όλων των περιπτώσεων διαβήτη. Ο δευτεροπαθής διαβήτης εμφανίζεται ως επιπλοκή άλλων ασθενειών, όπως παγκρεατίτιδα, ορμονικές παθήσεις ή μετά τη λήψη ορισμένων φαρμάκων (Kharroubi *et al.*, 2015).

1.2.1 Διαβήτης τύπου 1

Ο διαβήτης τύπου 1 ή ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης είναι ένα αυτοάνοσο νόσημα, στο οποίο το ανοσοποιητικό σύστημα προσβάλλει τα β-κύτταρα του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη με αποτέλεσμα την πλήρη έλλειψη ή την ελάχιστη έκκριση ινσουλίνης. Αυτή η έλλειψη ινσουλίνης εμποδίζει τη μεταφορά γλυκόζης στους μύες, στο λιπώδη ιστό και στο ήπαρ οδηγώντας σε υπεργλυκαιμία (Kerru *et al.*, 2018).

Παρουσιάζεται κυρίως σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες και αποτελεί το 5-10% των διαγνώσεων με διαβήτη και το 80-90% των περιπτώσεων διαβήτη σε παιδιά και εφήβους (Kharroubi *et al.*, 2015). Τα τρία κυριότερα συμπτώματα είναι η πολυουρία, η πολυδιψία και η πολυφαγία συνοδευόμενα από ξαφνική απώλεια βάρους, έλλειψη ενέργειας και υπερβολική κό-

πωση. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 χρειάζονται ημερήσιες ενέσεις ινσουλίνης και ισορροπημένη διατροφή ώστε να διατηρούν το επίπεδο της γλυκόζης σε φυσιολογικό εύρος. Πρέπει επίσης να γνωρίζουν τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας που μπορεί να προκληθεί λόγω χορήγησης περισσότερης ινσουλίνης από ότι χρειάζεται ή λόγω παράλειψης ενός γεύματος ή μετά από έντονη σωματική άσκηση (Atkinson *et al.*, 2014).

1.2.2 Διαβήτης τύπου 2

Ο διαβήτης τύπου 2 ή μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών και είναι αποτέλεσμα διαταραχής της έκκρισης ινσουλίνης, της ανοχής στην ινσουλίνη ή συνδυασμός και των δύο (DeFronzo *et al.*, 2015). Κατά την ινσουλिनoαντίσταση που εμφανίζεται στους μύες, στο λιπώδη ιστό και στο ήπαρ η δράση της ινσουλίνης είναι αναποτελεσματική και το ήπαρ εσφαλμένα απελευθερώνει γλυκόζη στο αίμα οδηγώντας σε υπεργλυκαιμία. Ο βαθμός ινσουλινoαντίστασης σε σχέση με τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων διαφέρει από άτομο σε άτομο. Μερικά άτομα εμφανίζουν κατεξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη αλλά μικρού βαθμού διαταραχή της έκκρισής της, ενώ σε άλλα συναντάται κυρίως ανεπαρκής έκκριση ινσουλίνης με μικρότερη ινσουλινoαντίσταση (Kharroubi *et al.*, 2015).

Η υπεργλυκαιμία προηγείται του προδιαβήτη, μια κατάσταση στην οποία τα άτομα δεν πληρούν τα κριτήρια για την διάγνωση διαβήτη τύπου 2, αλλά διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης της ασθένειας στο μέλλον. Χαρακτηρίζεται από δύο καταστάσεις, τη διαταραχή γλυκόζης νηστείας (Impaired Fasting Glucose, IFG) και τη διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance, IGT) κατά τις οποίες τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα υπερβαίνουν το φυσιολογικό όριο αλλά βρίσκονται κάτω από τα διαγνωστικά όρια του διαβήτη. Επιπλέον, τα αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ύπαρξη προδιαβήτη (DeFronzo *et al.*, 2015). Ο προδιαβήτης είναι αρχικό στάδιο στην εξέλιξη του διαβήτη τύπου 2 και παρ' όλο που δεν έχει κλινική συμπτωματολογία πρέπει να ανιχνεύεται έγκαιρα και να αντιμετωπίζεται κατάλληλα.

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι ο πιο κοινός τύπος και αντιπροσωπεύει περίπου το 90% των περιπτώσεων διαβήτη. Παρουσιάζεται κυρίως στους μεγαλύτερους ενήλικες αλλά τελευταία εμφανίζεται όλο και συχνότερα σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες λόγω της αυξανόμενης παχυσαρκίας, της έλλειψης σωματικής άσκησης και της κακής διατροφής. Μεταξύ των διατροφικών παραγόντων κινδύνου είναι η υψηλή κατανάλωση ζαχαρούχων γλυκαντικών ποτών, η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων και η ανεπαρκής πρόσληψη φρούτων και λαχανικών. Το οικογενειακό ιστορικό και το κάπνισμα είναι επίσης άρρηκτα συνδεδεμένα με τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη (Global Report on Diabetes, WHO, 2016).

Τα συμπτώματα του διαβήτη τύπου 2 μπορεί να είναι πανομοιότυπα με αυτά του τύπου 1 και περιλαμβάνουν πολυουρία, πολυδιψία, κόπωση, θολή όραση και βραδεία επούλωση τραυμάτων. Ωστόσο, η έναρξη εμφάνισης της ασθένειας είναι δύσκολο να προσδιοριστεί καθώς πολλά άτομα δεν παρουσιάζουν κανένα σύμπτωμα τα πρώτα χρόνια. Έτσι, υπάρχει ο κίνδυνος ανάπτυξης επιπλοκών λόγω της χρόνιας υπεργλυκαιμίας και πολλοί ασθενείς διαγιγνώσκονται με διαβήτη τύπου 2 όταν έχουν εμφανίσει πια επιπλοκές, όπως αλλαγή στην όραση, νεφρική ανεπάρκεια και διαβητικά έλκη.

1.2.3 Διαβήτη κύησης

Ο διαβήτης κύησης είναι μια μορφή διαβήτη που προσβάλλει τις εγκύους συνήθως κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, αν και σε πολλές περιπτώσεις ο διαβήτης πιθανότατα υπήρχε και πριν την εγκυμοσύνη, αλλά δεν είχε διαγνωσθεί. Ο διαβήτης κύησης προκύπτει επειδή μειώνεται η δράση της ινσουλίνης (δηλαδή εμφανίζεται αντίσταση των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη) λόγω της παραγωγής ορμονών από τον πλακούντα. Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη είναι η μεγάλη ηλικία της εγκύου, η παχυσαρκία και το οικογενειακό ιστορικό.

Ο διαβήτης κύησης είναι μια μεταβολική διαταραχή κατά της διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό συνήθως η ρύθμιση του σακχάρου αίματος επιστρέφει στα φυσιολογικά πλαίσια. Ωστόσο, περίπου οι μισές γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης αναπτύσσουν μακροπρόθεσμα σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα μωρά επίσης που γεννιούνται από μητέρες με διαβήτη έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου.

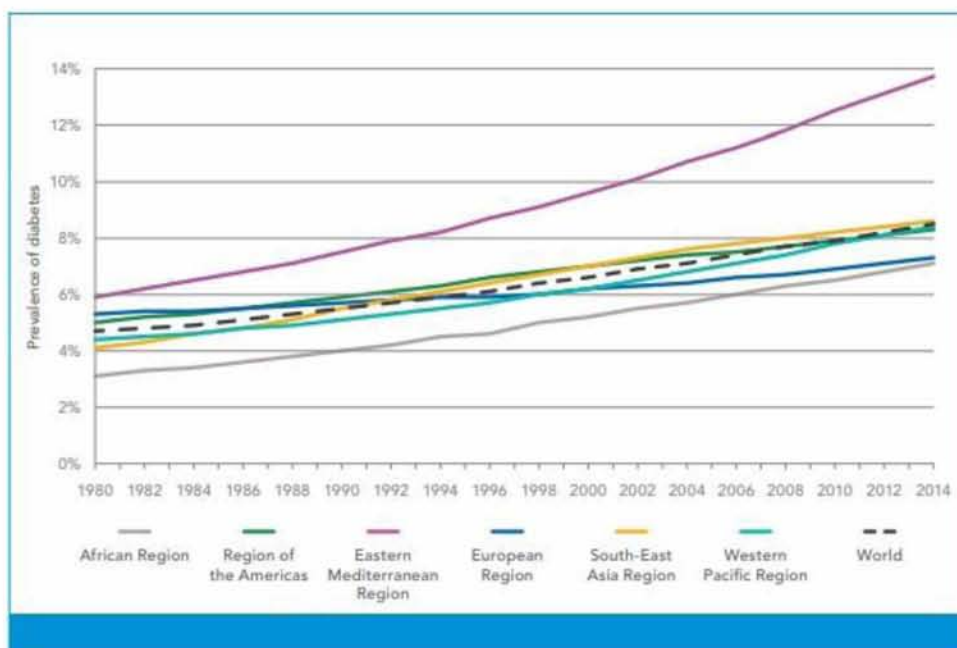
1.3 Η παγκόσμια εικόνα για τον διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα ιατρικά και κοινωνικο - οικονομικά προβλήματα παγκοσμίως και χαρακτηρίζεται ως η επιδημία του 21^{ου} αιώνα. Είναι μια από τις 10 αιτίες θνησιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο και η μεγαλύτερη πρόκληση για την αντιμετώπισή του είναι το γεγονός ότι το 30 – 80% των ατόμων με διαβήτη δεν έχουν διαγνωσθεί (IDF Diabetes Atlas, 8th edition, 2017). Ο περιορισμός της ασθένειας απαιτεί εγρήγορση των κρατικών και κοινωνικών φορέων υγείας, ευαισθητοποίηση του κοινού και των ιατρικών υπηρεσιών και προσπάθεια κατάρτισης προγραμμάτων ενημέρωσης και πρόληψης στις ευαίσθητες ομάδες πληθυσμού.

1.3.1 Επιπολασμός και επιδημιολογία του διαβήτη

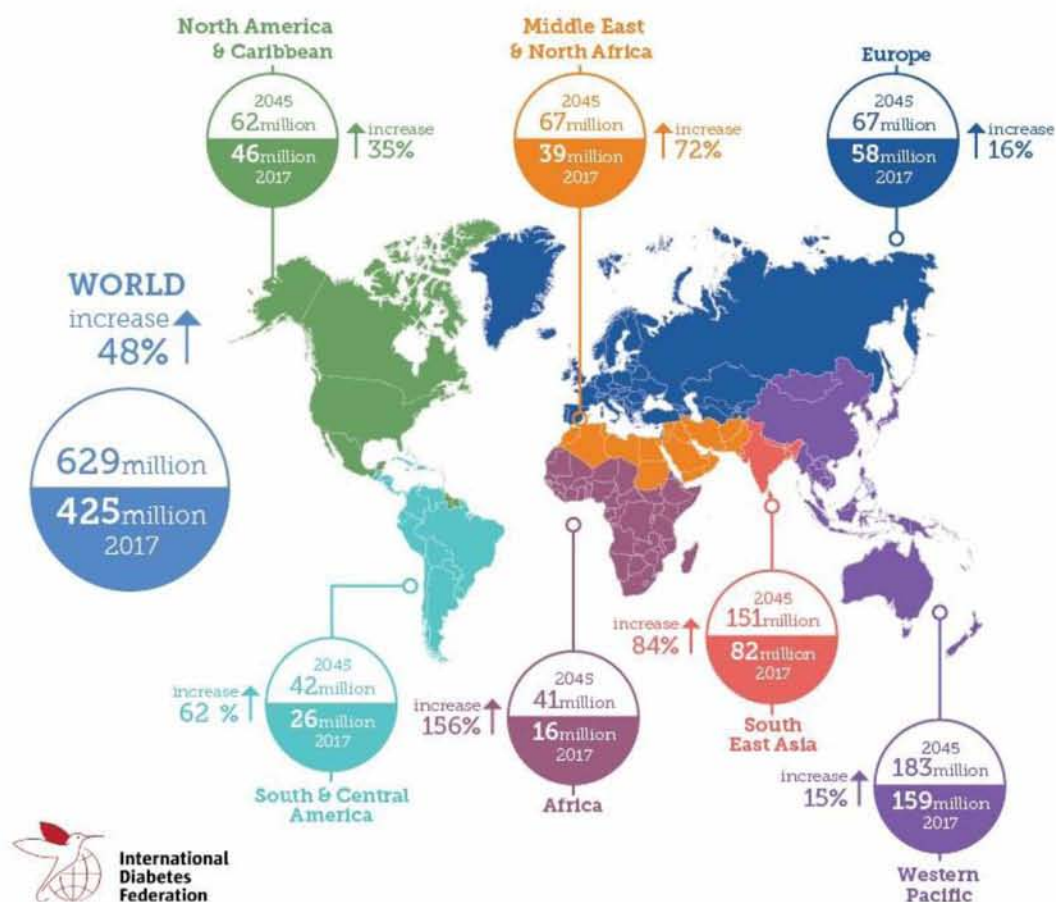
Σύμφωνα με την έκθεση που δημοσίευσε το 2016 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη παγκοσμίως τετραπλασιά-

στηκε από το 1980 μέχρι το 2014, από 108 σε 422 εκατομμύρια με τον επιπολασμό να φτάνει από το 4,7% στο 8,5%. Η άνοδος αυτή οφείλεται στην αύξηση του πληθυσμού και της γήρανσης σε συνδυασμό με την αύξηση της παχυσαρκίας, τον ανθυγιεινό τρόπο ζωής και την έλλειψη σωματικής αύξησης. Σύμφωνα επίσης με την ίδια έκθεση, ο επιπολασμός του διαβήτη αυξήθηκε ταχύτερα στις χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, με την περιοχή της Ανατολικής Μεσογείου να βρίσκεται έως το 2014 στην πρώτη θέση με συχνότητα εμφάνισης 13,7% (Εικόνα 2).



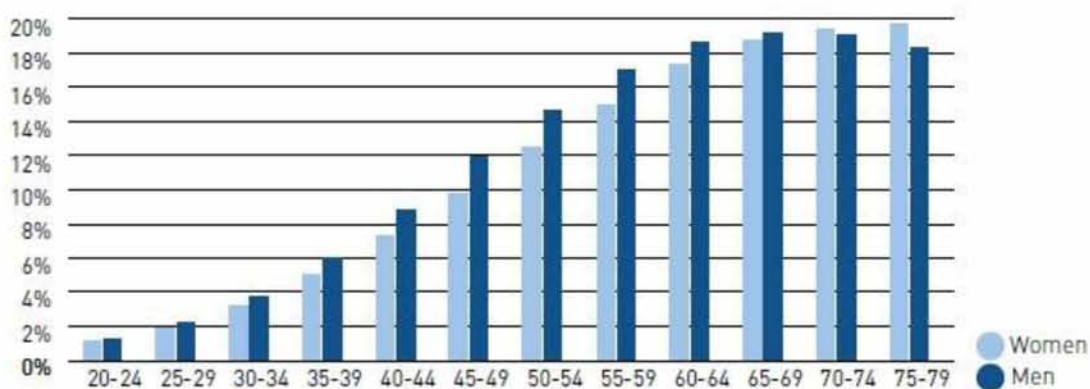
Εικόνα 2: Ο επιπολασμός του διαβήτη από το 1980 μέχρι το 2014 παγκοσμίως (Global Report on Diabetes, WHO, 2016)

Παράλληλα, η Διεθνής Ομοσπονδία Διαβήτη (International Federation Diabetes, IDF) εκτιμά ότι πλέον 1 στους 11 ενήλικους παγκοσμίως έχει διαγνωσθεί με διαβήτη και ο αριθμός των ασθενών θα αυξηθεί από τα 425 εκατομμύρια που ήταν το 2017 (με επιπολασμό 8,8%) στα 629 εκατομμύρια μέχρι το 2045 με τη μεγαλύτερη άνοδο να σημειώνεται στις αναπτυσσόμενες χώρες (Εικόνα 3). Σύμφωνα επίσης με τον IDF, πάνω από 1 εκατομμύριο παιδιά και έφηβοι έχουν διαγνωσθεί με διαβήτη τύπου 1, μία στις έξι γεννήσεις συνοδεύεται με υπεργλυκαιμία κατά την εγκυμοσύνη και ένας στους δύο ενήλικους με διαβήτη τύπου 2 δεν έχει διαγνωσθεί.



Εικόνα 3: Αριθμός ατόμων (20-79 χρονών) με διαβήτη παγκοσμίως για το 2017 και η εκτίμηση για το 2045 (IDF Diabetes Atlas, 8th edition, 2017)

Όσον αφορά στην κατανομή των φύλων, ο επιπολασμός του διαβήτη στις γυναίκες εκτιμάται ότι θα αυξηθεί από το 8,4% στο 9,7% μέχρι το 2045, ενώ για τους άνδρες από το 9,1% στο 10% (Εικόνα 4). Και στα δύο φύλα η ηλικιακή ομάδα 65-79 χρονών παρουσιάζει τον υψηλότερο επιπολασμό.

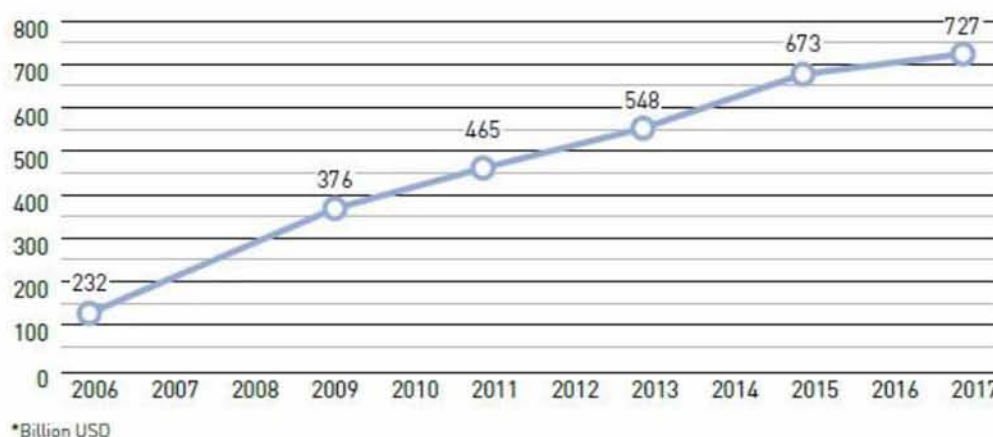


Εικόνα 4: Επιπολασμός των ατόμων με διαβήτη ανά ηλικία και φύλο (IDF Diabetes Atlas, 8th edition, 2017)

1.3.2 Υγειονομικές δαπάνες για τον διαβήτη

Ο διαβήτης αποτελεί μεγάλο οικονομικό βάρος τόσο για το παγκόσμιο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης όσο και για την ευρύτερη παγκόσμια οικονομία. Η επιβάρυνση αυτή μετρείται με το άμεσο ιατρικό κόστος, τις έμμεσες δαπάνες που σχετίζονται με απώλεια παραγωγικότητας, την πρόωρη θνησιμότητα και τις αρνητικές επιπτώσεις του διαβήτη στο ακαθάριστο εγχώριο προϊόν των χωρών. Το άμεσο ιατρικό κόστος που συνδέεται με τον διαβήτη περιλαμβάνει δαπάνες για την πρόληψη και τη θεραπεία της ασθένειας αλλά και των επιπλοκών της. Οι δαπάνες αυτές αφορούν την ενδονοσοκομειακή και μη (εξωτερική) περίθαλψη, φάρμακα και ιατρικά υλικά και την μακροχρόνια περίθαλψη. Ένας ιδιαίτερα σημαντικός παράγοντας κόστους για το διαβήτη είναι η αύξηση των δαπανών για πατενταρισμένα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των νέων στοματικών θεραπειών για το διαβήτη τύπου 2 και των αναλόγων ινσουλίνης.

Σύμφωνα με την τελευταία έκθεση του IDF, οι δαπάνες για το διαβήτη παγκοσμίως αυξήθηκαν από τα 232 δισεκατομμύρια δολάρια το 2007 σε 727 δισεκατομμύρια το 2017. Εκτιμάται επίσης ότι το οικονομικό βάρος θα αυξηθεί κατά 7% και οι δαπάνες υγειονομική περίθαλψης θα ανέρχονται σε 776 δισεκατομμύρια δολάρια μέχρι το 2045 (Εικόνα 5).



Εικόνα 5: Συνολικές δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης για το διαβήτη (IDF Diabetes Atlas, 8th edition, 2017)

Όσον αφορά στις υγειονομικές δαπάνες ανάλογα με τις περιοχές (όπως αυτές έχουν οριστεί από τον IDF), η κατανομή μεταξύ αυτών των περιοχών εμφανίζει μεγάλες διαφορές. Για το 2017, στην πρώτη θέση βρίσκεται η περιοχή της Βόρειας Αμερικής και Καραϊβικής (περιλαμβάνει τις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, το Μεξικό, τον Καναδά και τα νησιά της Καραϊβικής) με ετήσια δαπάνη 377 δισεκατομμύρια δολάρια. Στην δεύτερη θέση ακολουθεί η Ευρώπη με 166 δισ. δολάρια, ενώ στην τελευταία θέση βρίσκεται η Αφρική με 3,3 δισ. δολάρια. (Εικόνα 6). Σε επίπεδο χωρών για το 2017, αυτές με τις υψηλότερες δαπάνες είναι οι Ηνωμένες Πο-

λιτείες Αμερικής, η Κίνα και η Γερμανία με 348, 110 και 42 δισεκατομμύρια δολάρια αντίστοιχα.



Εικόνα 6: Ετήσιες υγειονομικές δαπάνες για τον διαβήτη ανά περιοχή (IDF Diabetes Atlas, 8th edition, 2017)

1.4 Μοριακοί και μεταβολικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στο διαβήτη

Ο διαβήτης είναι μια σύνθετη ασθένεια που περιλαμβάνει ευρύ φάσμα γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Τα τελευταία χρόνια, πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην αποσαφήνιση των γονιδίων που παίζουν ρόλο στον μοριακό μηχανισμό ανάπτυξης του διαβήτη με την ταυτοποίηση πολλών γονιδιακών μεταλλάξεων και μιας μεγάλης σειράς μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) σε γονίδια που εμπλέκονται στις μεταβολικές οδούς που επηρεάζουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Ωστόσο, παρά την τεράστια ροή γενετικών πληροφοριών, ο ακριβής μηχανισμός του διαβήτη παραμένει περίπλοκος. Σημαντικός παράγοντας σε αυτό είναι το γεγονός ότι μια μεμονωμένη γονιδιακή μετάλλαξη ή πολυμορφισμός δεν θα επιφέρει το ίδιο αποτέλεσμα σε διαφορετικά άτομα σε έναν πληθυσμό. Αυτή η ποικιλότητα επηρεάζεται από το γενικό γενετικό υπόβαθρο σε επίπεδο ατόμου, οικογένειας ή πληθυσμού, το οποίο αλληλεπιδρά με τους μεταβλητούς περιβαλλοντικούς παράγοντες.

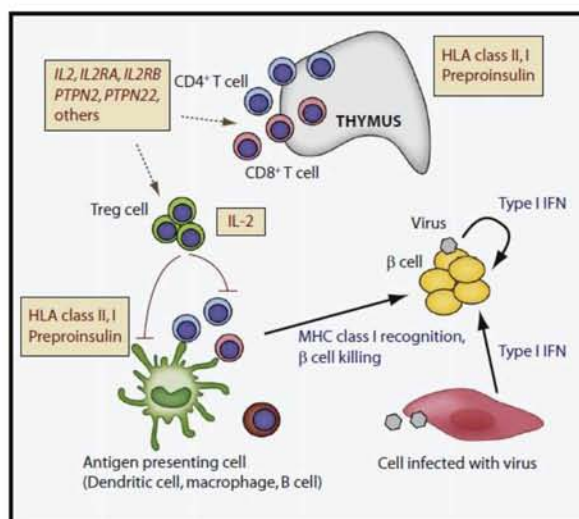
1.4.1 Διαβήτης τύπου 1

Γενετικές μελέτες σε μονοζυγωτικά δίδυμα αποδεικνύουν ότι η ευαισθησία στον διαβήτη τύπου 1 έχει ισχυρό γενετικό υπόβαθρο και η κληρονομικότητα συνεισφέρει σε ποσοστό πάνω από 80% στην εμφάνιση της ασθένειας. Μελέτες συσχέτισης σε ολόκληρο το γονιδίωμα (GWAS) έχουν υποδείξει σχεδόν 60 γονίδια που συμβάλλουν στην ευαισθησία στο διαβήτη. Τα γονίδια αυτά εκφράζονται σε διαφορετικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ή στα

β – παγκρεατικά κύτταρα και αντικατοπτρίζουν την αυτοάνοση φύση της νόσου (Saberzadeh - Ardestani *et al.*, 2017). Μεταξύ αυτών, τα γονίδια που εκφράζουν τα ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (Human Leucocyte Antigens, HLA) ή αλλιώς αντιγόνα ιστοσυμβατότητας είναι οι πρωταρχικοί γενετικοί παράγοντες κινδύνου για τον διαβήτη τύπου 1. Τα αντιγόνα HLA είναι μεμβρανικές πρωτεΐνες που επιτρέπουν στο ανοσοποιητικό σύστημα να αναγνωρίζει το «εαυτό» από το «ξένο» και έχουν πολλαπλούς ρόλους στην επιλογή των Τ λεμφοκυττάρων, την παρουσίαση του αντιγόνου και τις ανοσολογικές αποκρίσεις που μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση και την πρόοδο της νόσου (Kozhakhmetova *et al.*, 2015).

Τα γονίδια *HLA* εδράζουν στο χρωμόσωμα 6 και διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες: τάξης I, τάξης II και τάξης III. Τα αντιγόνα τάξης I χωρίζονται σε HLA-A, -B, -C, βρίσκονται σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα και είναι αυτά που παρουσιάζουν το αντιγόνο στα κυτταροτοξικά CD8+ Τ κύτταρα. Στην περίπτωση του διαβήτη, τα αντιγόνα τάξης I συνδέονται με το μόριο της προ-προϊνσουλίνης (preproinsulin, PPI), το οποίο δρα σαν αυτοαντιγόνο και το παρουσιάζουν στα CD8+ Τ κύτταρα που με τη σειρά τους λύνουν (θανατώνουν) τα β-παγκρεατικά κύτταρα. Επίσης, συγκεκριμένα το αλληλόμορφο *HLA-A*24* σχετίζεται με την υπολειμματική λειτουργία των β-κυττάρων και είναι υπεύθυνο για την ταχεία εξέλιξη της νόσου (Kozhakhmetova *et al.*, 2015, Noble, 2015). Τα αντιγόνα τάξης II διακρίνονται σε HLA-DR, -DQ, -DP, εκφράζονται στην κυτταρική επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων APCs και εμπλέκονται στην επεξεργασία και παρουσίαση των αυτοαντιγόνων στα βοηθητικά CD4+ Τ κύτταρα. Τα HLA γονίδια της τάξης II συμβάλλουν τόσο στην ευαισθησία όσο και στην ανθεκτικότητα στο διαβήτη τύπου 1 και αποτελούν τον ισχυρότερο παράγοντα ανάπτυξης κινδύνου της νόσου (Noble, 2015).

Εκτός από τα HLA γονίδια, στην αιτιολογία του διαβήτη τύπου 1 εμπλέκονται και άλλα γονίδια. Το γονίδιο *PTPN22* (protein tyrosine phosphatase non-receptor 22) κωδικοποιεί μια λεμφοκυτταρική φωσφατάση τυροσίνης, η οποία αποτελεί σημαντικό αναστολέα της ενεργοποίησης και του πολλαπλασιασμού των Τ λεμφοκυττάρων. Συγκεκριμένοι πολυμορφισμοί του γονιδίου αυτού οδηγούν σε ανεξέλεγκτη σηματοδότηση και παρατεταμένη ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων, η οποία επάγει και διατηρεί την αυτοανοσία (Giza *et al.*, 2013). Ανοσορυθμιστικό ρόλο διαδραματίζει επίσης το *CTLA-4* γονίδιο (cytotoxic-T lymphocyte-associated protein 4) μέσω της καταστολής της ανοσολογικής απόκρισης και πολυμορφισμοί αυτού έχουν συσχετιστεί με τον διαβήτη τύπου 1. Το γονίδιο του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2 *IL-2RA* είναι ένας ακόμη γενετικός τόπος που εμπλέκεται στην ασθένεια. Η ιντερλευκίνη-2 έχει πολλαπλούς ρόλους, μεταξύ των οποίων είναι και η διαφοροποίηση των Τ ρυθμιστικών κυττάρων (Garyu *et al.*, 2016). Συνοπτικά, οι γενετικοί τόποι που σχετίζονται με την αιτιολογία του διαβήτη τύπου 1 απεικονίζονται στην εικόνα 7.



Εικόνα 7: Γενετικοί τόποι που εμπλέκονται στον διαβήτη τύπου 1 (Todd, 2010)

1.4.2 Διαβήτης τύπου 2

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια που περιλαμβάνει γενετικούς, περιβαλλοντικούς και επιγενετικούς παράγοντες. Οι παθοφυσιολογικές αλλαγές χαρακτηρίζονται από δυσλειτουργία των β-κυττάρων, αντίσταση στην ινσουλίνη και χρόνια φλεγμονή, οι οποίες εμποδίζουν προοδευτικά τον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα και οδηγούν στην ανάπτυξη μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών (DeFronzo *et al.*, 2015). Από μελέτες πληθυσμών, οικογενειών και διδύμων προκύπτει ότι η κληρονομικότητα του διαβήτη τύπου 2 κυμαίνεται από 20-80%, γεγονός που υποδεικνύει τον μεγάλο ρόλο που διαδραματίζουν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου κατά τη διάρκεια της ζωής είναι 40% για τα άτομα που έχουν έναν γονέα με διαβήτη και 70% εάν έχουν και οι δύο γονείς. Επίσης, ο ρυθμός συσχέτισης στα μονοζυγωτικά δίδυμα είναι περίπου 70%, ενώ στα διζυγωτικά μειώνεται σε 20-30% (Ali, 2013).

Γενετικοί παράγοντες

Η ταυτοποίηση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για σύνθετες πολυγονιδιακές ασθένειες αποτελεί μια πρόκληση. Για τον διαβήτη τύπου 2, η πρώτη προσέγγιση έγινε το 2007 με μελέτη συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (GWAS) και οδήγησε στην αναγνώριση των γονιδίων *HHEX* και *SLC30A8*. Από τότε έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος όσον αφορά στο γενετικό υπόβαθρο της ασθένειας και έχουν βρεθεί τουλάχιστον 75 γενετικοί τόποι που σχετίζονται με αυτή (Kwak *et al.*, 2016). Το πιο ισχυρά συνδεδεμένο γονίδιο με την εκδήλωση της ασθένειας είναι το *TCF7L2* (transcription factor 7-like 2 gene), το οποίο κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα που ρυθμίζει το σηματοδοτικό μονοπάτι Wnt. Το μονοπάτι αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των παγκρεατικών κυττάρων. Ένας προτεινόμενος μηχανισμός δράσης του γονιδίου *TCF7L2* είναι η τροποποίηση

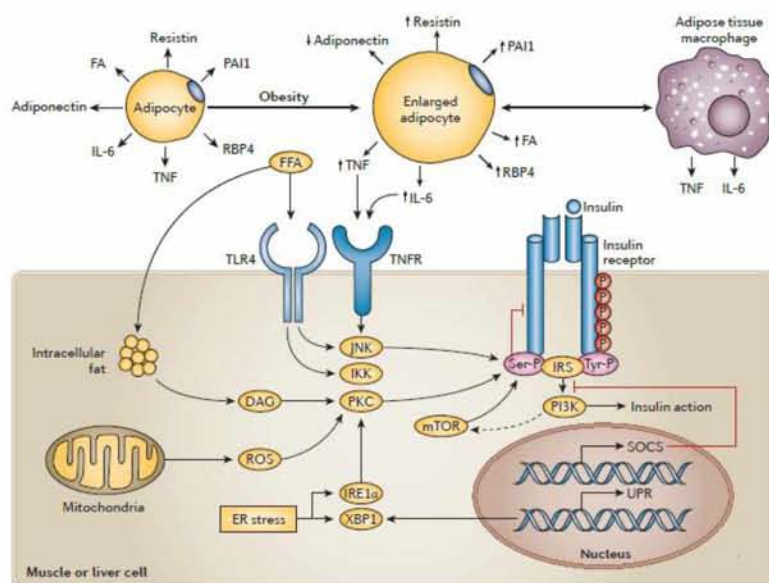
της επίδρασης των ινκρετινών στην έκκριση ινσουλίνης και η μείωση της ευαισθησίας των β-κυττάρων στις ινκρετίνες (Huang *et al.*, 2018).

Μεταξύ των άλλων SNPs που έχουν ταυτοποιηθεί, τα πιο επικρατή ανήκουν στα γονίδια *PPARG*, *FTO*, *KCNJ11*. Το γονίδιο *PPARG* κωδικοποιεί τον μοριακό στόχο των θειαζολιδινεδίων TZD (κατηγορία φαρμάκων) και όπως και το γονίδιο *FTO* σχετίζεται με τη μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Το *KCNJ11* γονίδιο κωδικοποιεί μια υπομονάδα των ATP-εξαρτώμενων καναλιών K⁺ που ρυθμίζουν την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα (Ali, 2013).

Μοριακός μηχανισμός της αντίστασης στην ινσουλίνη

Η σύνδεση της ινσουλίνης με τον υποδοχέα της ενεργοποιεί τον υποδοχέα κινάσης τυροσίνης και οδηγεί στη φωσφορυλίωση μιας οικογένειας υποστρωμάτων υποδοχέα ινσουλίνης (IRSs), ιδιαίτερα του IRS1 και του IRS2. Αυτές οι φωσφορυλιωμένες πρωτεΐνες IRS δεσμεύονται και ενεργοποιούν ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μόρια, το σημαντικότερο από τα οποία είναι η κινάση της 3-φωσφατιδυλινοσιτόλης (PI3K). Η PI3K στη συνέχεια προωθεί τη μετατόπιση του μεταφορέα γλυκόζης τύπου 4 (GLUT4) στη μεμβράνη του πλάσματος, με αποτέλεσμα την πρόσληψη γλυκόζης από τον σκελετικό μυ (DeFronzo *et al.*, 2015).

Στον διαβήτη τύπου 2, η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει συνδεθεί κυρίως με την οδό PI3K, όπου η αυξημένη φωσφορυλίωση σερίνης των πρωτεϊνών IRS έχει ως αποτέλεσμα την αντοχή στην ινσουλίνη (Εικόνα 8). Αρχικά στα λιποκύτταρα, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η φλεγμονή οδηγούν στην παραγωγή και απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAs) και κυτοκινών (όπως η ιντερλευκίνη-6, ο παράγοντας νέκρωσης όγκου TNF και η αντιστασίνη). Επίσης, η υπερέκφραση της συνδεόμενης με τη ρετινόλη πρωτεΐνης 4 (RBP4) συμμετέχει στον μηχανισμό της αντίστασης. Όλοι αυτοί οι παράγοντες οδηγούν στη συσσώρευση τοξικών μεταβολικών λιπιδίων (διακυλογλυκερόλη, DAG) στα μυοκύτταρα και τα ηπατοκύτταρα, όπου επηρεάζεται το μονοπάτι PI3K και ταυτόχρονα ενεργοποιείται η φλεγμονώδης οδός των κινάσων JUN. Στην περαιτέρω αντίσταση στην ινσουλίνη δρουν η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, οι ενεργές μορφές οξυγόνου ROS και το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου.



Εικόνα 8: Μοριακός μηχανισμός αντίστασης στην ινσουλίνη (DeFronzo *et al.*, 2015)

Μεταβολικοί παράγοντες

Οι μεταβολικές μελέτες έχουν δώσει επιπρόσθετα στοιχεία για την αιτιολογία του διαβήτη τύπου 2 και οι αναγνωρισμένοι μεταβολίτες μπορούν να θεωρηθούν ως χρήσιμοι βιοδείκτες για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ασθένειας.

Η ινσουλίνη διεγείρει την ενδοκυττάρια μεταφορά των αμινοξέων του πλάσματος στο μυϊκό και λιπώδη ιστό, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα των αμινοξέων στο αίμα. Τα χαμηλά επίπεδα των κυκλοφορούντων αμινοξέων συνεισφέρουν στη γενική μείωση της ηπατικής γλυκονεογένεσης. Από μελέτες μεταβολικών προφίλ σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 προκύπτει ότι αύξηση της συγκέντρωσης αμινοξέων συμβάλλει στην πρόοδο της νόσου. Ανάμεσα σε αυτά, τα κυριότερα είναι τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας BCAAs (branched-chain amino acids), τα οποία είναι η λευκίνη, η ισολευκίνη και η βαλίνη.

Κατά τον μεταβολισμό των λιπιδίων, η ινσουλίνη διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης από τα λιποκύτταρα και προάγει τη σύνθεση και την αποθήκευση των λιπαρών οξέων με τη μορφή τριγλυκεριδίων, τόσο στο λιπώδη ιστό όσο και στο ήπαρ. Επιπλέον, η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης αυξάνεται από την ινσουλίνη. Αποτέλεσμα αυτών είναι η μείωση των κυκλοφορούντων ελεύθερων λιπαρών οξέων. Στον διαβήτη τύπου 2, η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε διαταραχές κατά τον μεταβολισμό των λιπών και στην εκδήλωση δυσλιπιδαιμίας.

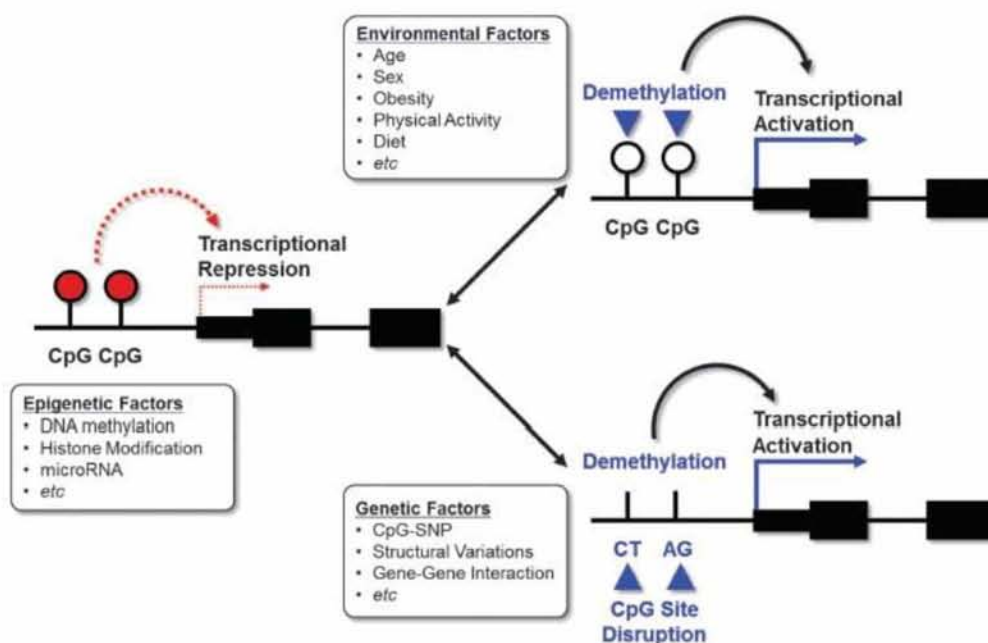
Στους διαβητικούς ασθενείς, η συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα αντανάκλα τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, γι' αυτό και στη διαχείριση του διαβήτη το πρώτο βήμα είναι η μείωση της πρόσληψης αυτών. Εκτός από τη γλυκόζη, μεταξύ των ενώσεων που εμπλέκονται στο

μεταβολισμό των υδατανθράκων, τα επίπεδα φρουκτόζης, γλυκερόλης, ινοσιτόλης, μαννόζης και σορβιτόλης είναι αυξημένα (Park *et al.*, 2015).

Επιγενετικοί παράγοντες

Παρ' όλο που η επιγενετική προσθέτει ένα ακόμη επίπεδο πολυπλοκότητας στην κατανόηση της παθογένειας του διαβήτη τύπου 2, παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για το πώς οι περιβαλλοντικοί παράγοντες δρουν στην ανάπτυξη της ασθένειας σε γενετικό επίπεδο και μπορεί να εξηγήσει τα ποσοστά διακύμανσης της ευαισθησίας (Εικόνα 9).

Ο κυριότερος μηχανισμός επιγενετικής ρύθμισης είναι η μεθυλίωση DNA. Οι πρώτες μελέτες για τη σύγκριση της μεθυλίωσης σε γενωμικό επίπεδο μεταξύ διαφορετικών σειρών β-παγκρεατικών κυττάρων ξεκίνησαν το 2014. Συνολικά έχουν ταυτοποιηθεί 1649 νησίδες CpG σε γονίδια που σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου 2 (όπως το *TCF7L2* και το *FTO*), οι οποίες υφίστανται μεθυλίωση. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες μπορούν να ασκήσουν την επίδρασή τους μέσω τροποποίησης των επιγενετικών αλλαγών. Ένας τέτοιος παράγοντας είναι η παχυσαρκία, η οποία είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τον διαβήτη τύπου 2. Σε κατάσταση παχυσαρκίας, η μεθυλοτρανσφεράση DNA υπερμεθυλιώνει μια συγκεκριμένη περιοχή του γονιδίου της αδιπονεκτίνης, η οποία ρυθμίζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, οδηγώντας σε μειωμένη έκφραση (Kwak *et al.*, 2016).



Εικόνα 9: Αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών, επιγενετικών, και περιβαλλοντικών παραγόντων (Kwak *et al.*, 2016)

2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

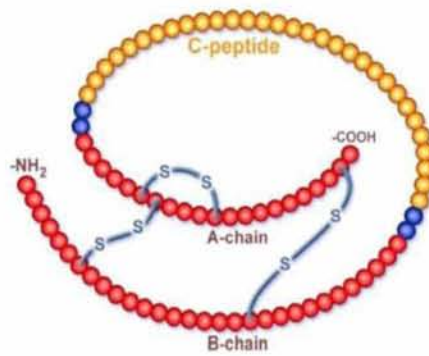
Η προσβολή από το σακχαρώδη διαβήτη γίνεται σταδιακά: η αύξηση των επιπέδων του σακχάρου του αίματος σε νηστεία καθώς και μεταγευματικά αναπτύσσεται με βραδείς ρυθμούς, χωρίς να προκαλεί αξιοσημείωτα συμπτώματα κατά τη διάρκεια των πρώτων σταδίων. Έτσι, όταν η νόσος διαγνωσθεί τυχαία, είτε λόγω συμπτωμάτων, οι πιθανότητες να έχουν ήδη εμφανισθεί επιπλοκές του διαβήτη φθάνουν στο 50%. Η θεραπευτική αντιμετώπιση ποικίλλει ανάλογα με το στάδιο εξέλιξης της νόσου και εκτός από κάποιες γενικές κατευθυντήριες γραμμές, η επιλογή της οποιασδήποτε θεραπείας πρέπει να εξατομικεύεται από τον θεράποντα ιατρό με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, τις ανάγκες και τον τρόπο ζωής του κάθε ασθενούς (ηλικία, συνοδά νοσήματα, διάρκεια της πάθησης). Πολύ συχνά γίνεται συνδυασμός θεραπειών, ειδικά όταν ο τρόπος δράσης τους είναι συμπληρωματικός. Στόχος οποιουδήποτε συνδυασμού θεραπειών είναι ο καλύτερος δυνατός γλυκαιμικός έλεγχος με τις λιγότερες δυνατές υπογλυκαιμίες.

2.1 Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι ενέσιμο φάρμακο που διατηρεί τα επίπεδα του σακχάρου σε φυσιολογικά όρια και αποτελεί την κύρια φαρμακευτική επιλογή για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, αλλά χρησιμοποιείται και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 όταν η υπεργλυκαιμία δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιδιαβητικά φάρμακα. Ανακαλύφθηκε το 1921 από τους Banting και Best στο Πανεπιστήμιο του Τορόντο και πρόκειται για μια πολυπεπτιδική ορμόνη που ρυθμίζει τον μεταβολισμό των υδατανθράκων (Tokarz *et al.*, 2018). Συμμετέχει επίσης στη ρύθμιση της πρόσληψης αμινοξέων αυξάνοντας την αντιγραφή του DNA και τη σύνθεση πρωτεϊνών, διευκολύνει τη σύνθεση λιπαρών οξέων και μειώνει την πρωτεϊνόλυση, τη λιπόλυση και τη γλυκονεογένεση (Ahmad, 2014).

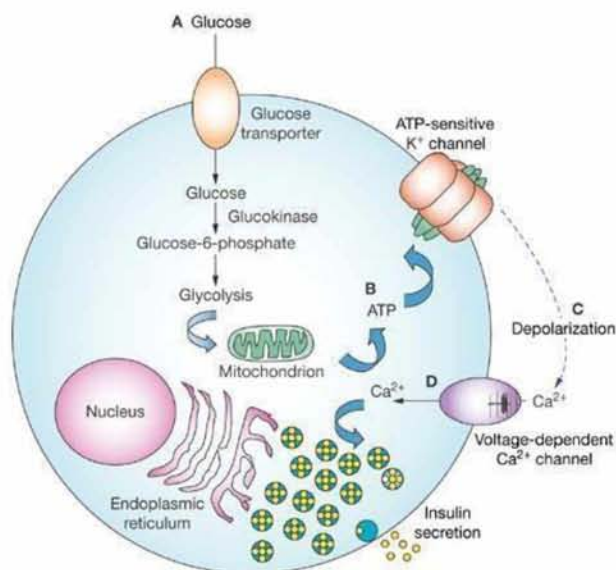
2.1.1 Βιοσύνθεση και έκκριση ινσουλίνης

Η βιοσύνθεση της ινσουλίνης ξεκινά με τη μετάφραση του mRNA για το πρόδρομο μόριο της προ-προϊνσουλίνης. Το πρόδρομο αυτό μόριο κωδικοποιείται από το γονίδιο *INS* που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11 του ανθρώπινου γονιδιώματος. Καθώς μετατοπίζεται εντός του ενδοπλασματικού δικτύου, το πεπτιδίο σήματος αποκόπτεται και σχηματίζεται η προϊνσουλίνη με τη μορφή μιας αλυσίδας τριών πεπτιδίων A, B και C (Εικόνα 10). Η προϊνσουλίνη μετατρέπεται σε ώριμη ινσουλίνη μετά την απομάκρυνση του C πεπτιδίου με τη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων. Η ώριμη ινσουλίνη αποτελείται από την αλυσίδα A (21 αμινοξικά κατάλοιπα) και την αλυσίδα B (30 αμινοξικά κατάλοιπα) συνδεδεμένες με δύο δισουλφιδικούς δεσμούς και αποθηκεύεται ως εξαμερές στα νησίδια του Langerhans (Selivanova *et al.*, 2018).



Εικόνα 10: Δομή του μορίου της προϊνσουλίνης (Akinlade *et al.*, 2014)

Η αύξηση του επιπέδου γλυκόζης στο αίμα λειτουργεί ως σήμα για την έκκριση ινσουλίνης. Η γλυκόζη από το αίμα μεταφέρεται στα β-κύτταρα μέσω των πρωτεϊνικών μεταφορέων Glut2. Εκεί φωσφορυλιώνεται από το ένζυμο γλυκοκινάση και εισέρχεται στον αναπνευστικό κύκλο οδηγώντας στην παραγωγή ATP από τα μιτοχόνδρια. Η αύξηση του λόγου ATP/ADP στο κυτταρόπλασμα προκαλεί το κλείσιμο των εξαρτώμενων από ATP διαύλων καλίου και την αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης. Το γεγονός αυτό οδηγεί στη διάνοιξη των διαύλων ιόντων ασβεστίου, τα οποία διεγείρουν την εξωκυτταρική έκκριση ινσουλίνης (Selivanova *et al.*, 2018) (Εικόνα 11).



Εικόνα 11: Μηχανισμός έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος (ResearchGate)

2.1.2 Ανάλογα ινσουλίνης

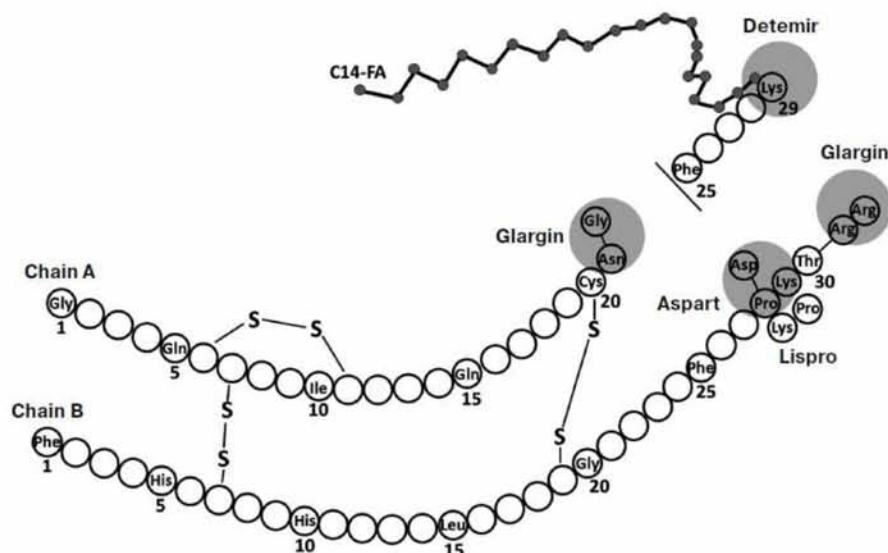
Η αποτελεσματικότητα της ινσουλίνης στη θεραπεία του διαβήτη έχει αποδειχθεί κατά τη διάρκεια δεκαετιών χρήσης αυτής στην ιατρική πρακτική. Ωστόσο, οι νέες προσεγγίσεις στη θεραπεία του διαβήτη παραμένουν ένα επίκαιρο πρόβλημα, καθώς ο αριθμός των ασθενών συνεχώς αυξάνεται και η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τα χαρακτηριστικά

του κάθε ασθενούς. Οι περιορισμοί στη χρήση της ινσουλίνης σχετίζονται με την ανάγκη χορήγησης ακριβών δόσεων αρκετές φορές την ημέρα προκειμένου να διατηρηθούν τα φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης. Εκτός αυτού, έχει ένα στενό θεραπευτικό «παράθυρο» που σχετίζεται με τον κίνδυνο υπεργλυκαιμίας. Μπορεί επίσης να προκαλέσει αύξηση του σωματικού βάρους που ενδέχεται να είναι επικίνδυνη σε ασθενείς με υψηλό δείκτη μάζας σώματος. Τα παραπάνω προβλήματα έχουν ωθήσει την ανάπτυξη των αναλόγων ινσουλίνης. Τα ανάλογα ινσουλίνης προκύπτουν από τροποποιήσεις του μορίου της ανθρώπινης ινσουλίνης και έχουν διαφορετική έναρξη δράσης, μέγιστη επίδραση και διάρκεια δράσης για την κάλυψη των ειδικών αναγκών των ασθενών, επιτρέποντας τον καλύτερο μεταβολικό έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης αίματος (Selivanova *et al.*, 2018, Ahmad, 2014). Διακρίνονται σε ταχείας, ενδιάμεσης και παρατεταμένης δράσης.

Ταχείας και υπερταχείας δράσης

Τα ανάλογα αυτά έχουν σχεδιαστεί για τον αποτελεσματικό έλεγχο της υπεργλυκαιμίας αμέσως μετά τα γεύματα. Η έναρξη της δράσης τους είναι εντός 5-15 λεπτών μετά την υποδόρια χορήγηση. Η μέγιστη δράση τους είναι εντός μιας ώρας και η διάρκεια της δεν υπερβαίνει τις 4-5 ώρες. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η ινσουλίνη lispro (Humalog®), η ασπαρτική ινσουλίνη (NovoRapid®) και η ινσουλίνη γλουλισίνη (Apidra®).

Στο μόριο της ινσουλίνης lispro, η αλληλουχία της Β αλυσίδας αναστρέφεται μεταξύ της προλίνης στη θέση 28 και της λυσίνης στη θέση 29. Αυτή η εναλλαγή των αμινοξέων έχει σαν αποτέλεσμα να διπλασιάζεται ο ρυθμός απορρόφησης της ινσουλίνης lispro σε σύγκριση με τη φυσική ινσουλίνη. Η ασπαρτική ινσουλίνη είναι ένα ανασυνδυασμένο ανάλογο της ανθρώπινης ινσουλίνης που λαμβάνεται με την αλλαγή της προλίνης στη θέση 28 (Β αλυσίδα) με το ασπαρτικό οξύ (Εικόνα 12). Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες είναι παρόμοιες με εκείνες της ινσουλίνης lispro. Στην ινσουλίνη γλουλισίνη έχει γίνει αντικατάσταση του ασπαρτικού οξέος στη θέση Β3 με λυσίνη και της λυσίνης στη θέση Β29 με γλουταμίνη. Όπως ισχύει και για τα άλλα δύο ανάλογα, η συγγένεια δέσμευσης με τον υποδοχέα ινσουλίνης είναι παρόμοια με αυτή της ανθρώπινης και ο ρυθμός απορρόφησης σχεδόν διπλάσιος (Vigneri *et al.*, 2010).



Εικόνα 12: Δομή αναλόγων ινσουλίνης (Selivanova *et al.*, 2018)

Ενδιάμεσης δράσης

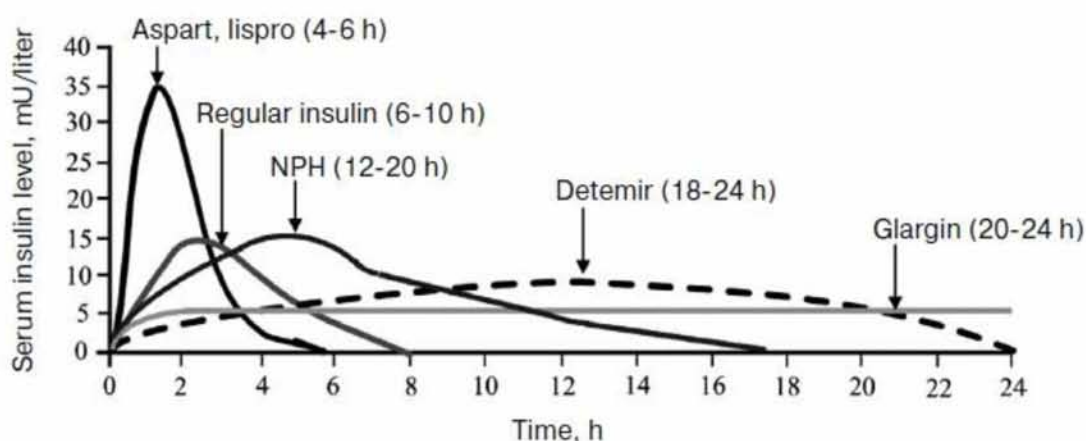
Τα ανάλογα ενδιάμεσης δράσης δρουν σε 1-2 ώρες, εμφανίζουν μέγιστη δράση σε 6-10 ώρες και η διάρκεια τους κυμαίνεται από 10-16 ώρες. Παραδείγματα τέτοιων αναλόγων είναι η ινσουλίνη NPH (Neutral Protamine Hagedorn) ή αλλιώς ισοφανική ινσουλίνη (Humulin N®) και η ινσουλίνη Lente (Humulin L®). Ο ρυθμός απορρόφησης της ινσουλίνης NPH μειώνεται με την προσθήκη πρωταμίνης στο παρασκεύασμα ινσουλίνης και στην ινσουλίνη Lente το ίδιο επιτυγχάνεται με την προσθήκη ψευδαργύρου (Ahmad, 2014).

Παρατεταμένης δράσης

Η ιδιότητα αυτών των παρασκευασμάτων είναι η απουσία μέγιστης αύξησης του επιπέδου της ινσουλίνης στο αίμα και η δυνατότητα διατήρησης σταθερής συγκέντρωσης για 24 ώρες. Ένας τρόπος για την παράταση της δράσης της ινσουλίνης είναι η σχεδίαση αναλόγων με περισσότερα θετικά φορτισμένα αμινοξέα έτσι ώστε να αυξηθεί το ισοηλεκτρικό της σημείο σε ουδέτερο pH. Αυτό βοηθά στη μείωση της διαλυτότητας της ινσουλίνης μετά την έγχυση στο σώμα έτσι ώστε να καθυστερήσει η απορρόφησή της. Η ιδιότητα αυτή επιτρέπει τη χορήγησή τους μια φορά την ημέρα (Selivanova *et al.*, 2018, Ahmad, 2014).

Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η ινσουλίνη γλαργίνη (Lantus®) και η ινσουλίνη detemir (Levemir®). Η ινσουλίνη γλαργίνη έχει παραχθεί με τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA, αντικαθιστώντας την ασπαραγίνη με γλυκίνη στην αλυσίδα A στη θέση 21 και προσθέτοντας δύο υπολείμματα αργινίνης στην αλυσίδα B στις θέσεις 31 και 32 (Εικόνα 12). Παρουσιάζει χαμηλή διαλυτότητα σε ουδέτερο pH και μετά την υποδόρια ένεση κατακρημνίζεται και σχηματίζει μια αποθήκη στον υποδόριο ιστό από τον οποίο απελευθερώνεται αργά η ινσουλίνη.

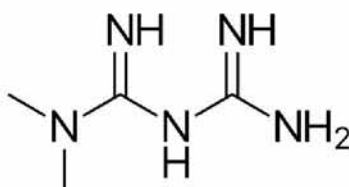
Στην ινσουλίνη detemir προσκολλάται στη θέση B29 μια αλυσίδα λιπαρού οξέος 14 ατόμων άνθρακα (μυριστικό οξύ) (Εικόνα 12). Η προσκόλληση μυριστικού οξέος αυξάνει τη σύνδεση της ινσουλίνης με την αλβουμίνη του πλάσματος παρατείνοντας έτσι τη διάρκεια της δράσης (Vigneri *et al.*, 2010). Στην εικόνα 13 παρουσιάζεται το φαρμακοκινητικό προφίλ των αναλόγων ινσουλίνης που αναφέρθηκαν παραπάνω.



Εικόνα 13: Φαρμακοκινητικό προφίλ αναλόγων ινσουλίνης (Selivanova *et al.*, 2018)

2.2 Διγουανίδες – Μετφορμίνη

Οι διγουανίδες ανήκουν στην κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που δρουν ως ινσουλινο-ευαισθητοποιητές και ο κύριος και μοναδικός πλέον εκπρόσωπος των διγουανίδων είναι η μετφορμίνη (Εικόνα 14). Η μετφορμίνη έλαβε έγκριση από τον FDA το 1994 και αποτελεί ένα από τα πρώτης γραμμής φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2. Αν και ο κύριος μηχανισμός δράσης της είναι η μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ, η μετφορμίνη ενισχύει παράλληλα τη λειτουργία των β-παγκρεατικών κυττάρων και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη (Zhou *et al.*, 2018).

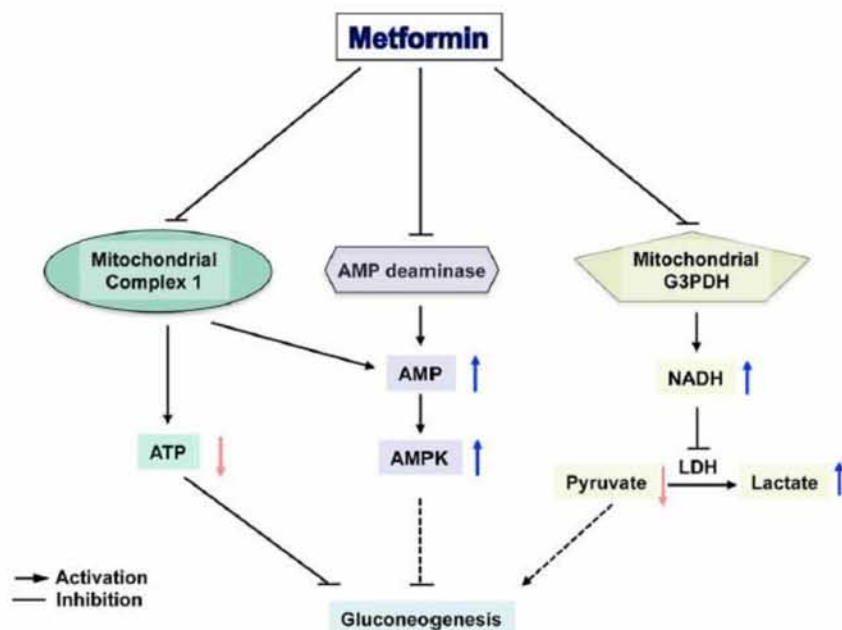


Εικόνα 14: Μετφορμίνη

Η μετφορμίνη αναστέλλει την ηπατική γλυκονεογένεση μέσω διαφορετικών μονοπατιών που συνοψίζονται στην εικόνα 15. Δεδομένου ότι η γλυκονεογένεση είναι μια διαδικασία που α-

παιτεί την κατανάλωση ATP (6 μόρια ATP για κάθε μόριο γλυκόζης που συντίθεται), τα ηπατοκύτταρα πρέπει να εξισορροπούν τη ζήτηση για ATP, το οποίο προμηθεύονται από τα μιτοχόνδρια. Η πιο εντατικά μελετημένη μιτοχονδριακή δράση της μετφορμίνης είναι η αναστολή του συμπλόκου 1 της αναπνευστικής αλυσίδας που οδηγεί σε μείωση της παραγωγής ATP. Κύριος διαμεσολαβητής της δράσης της μετφορμίνης σε αυτό το μονοπάτι είναι η πρωτεϊνική κινάση AMPK (AMP-activated protein kinase). Η AMPK είναι ο κεντρικός αισθητήρας των επιπέδων ενέργειας στο κύτταρο και ενεργοποιείται όταν τα επίπεδα κυτταρικής ενέργειας είναι χαμηλά, προκαλώντας έτσι τη μετάβαση από τις αναβολικές οδούς που καταναλώνουν ATP στις καταβολικές που παράγουν ATP και καταστέλλοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης (Rena *et al.*, 2017). Έχει βρεθεί επίσης ότι η μετφορμίνη μειώνει τα κυτταρικά επίπεδα ATP και αυξάνει το λόγο AMP/ATP μέσω αναστολής της απαμινάσης αδενοσίνης (AMP deaminase). Τέλος, ένας τρίτος μηχανισμός δράσης της μετφορμίνης είναι μέσω αναστολής της μιτοχονδριακής αφυδρογονάσης της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεϋδης (mG3PDH). Η αναστολή αυτού του ενζύμου οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων NADH στο κυτταρόπλασμα εμποδίζοντας τη μετατροπή γαλακτικού οξέος από πυροσταφυλικό. Αυτή η δράση της μετφορμίνης είναι σημαντική για διαβητικούς ασθενείς με αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα (An *et al.*, 2016).

Η μετφορμίνη, με εμπορική ονομασία Glucophage® και Glucofree® μεταξύ άλλων, χορηγείται συνδυαστικά με ινσουλίνη ή με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Η συνδυαστική θεραπεία μετφορμίνης με ινσουλίνη μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε υπέρβαρους διαβητικούς ασθενείς, οδηγεί σε μικρή αύξηση του σωματικού βάρους και δεν προκαλεί υπογλυκαιμικά επεισόδια (Kupsal *et al.*, 2016).

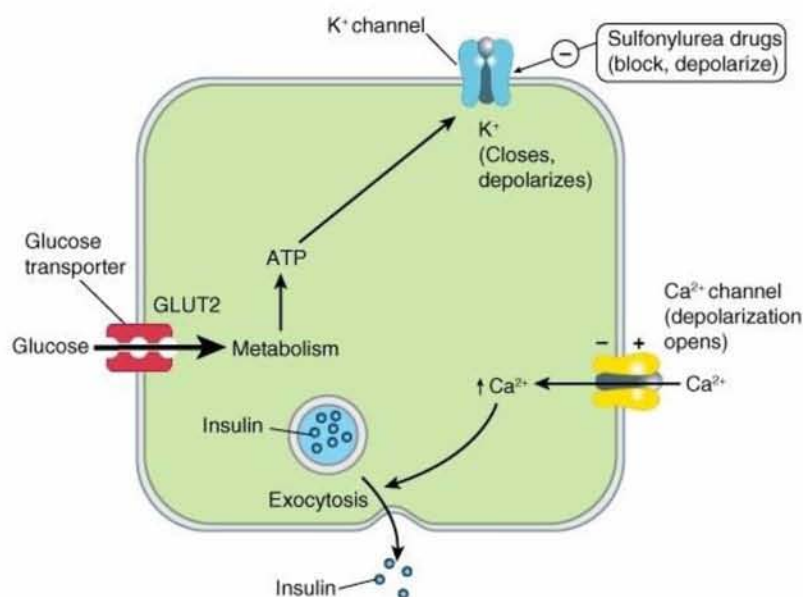


Εικόνα 15: Η δράση της μετφορμίνης στην αναστολή της γλυκονεογένεσης (An *et al.*, 2016)

2.3 Σουλφονουλουρίες

Οι σουλφονουλουρίες παραμένουν το πιο συχνά συνταγογραφούμενο φάρμακο μετά τη μετφορμίνη για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 παρά τη διαθεσιμότητα αρκετών νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων. Ανήκουν στα ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα και οι κύριοι λόγοι για τους οποίους αποτελούν τη δεύτερη δημοφιλέστερη κατηγορία φαρμάκων είναι η γρήγορη γλυκαιμική απόκριση, η εξακριβωμένη αποτελεσματικότητά τους τα τελευταία 50 χρόνια χρήσης τους και το χαμηλό κόστος. Τα μειονεκτήματα που εμφανίζουν είναι η πρόκληση υπογλυκαιμίας και η αύξηση του σωματικού βάρους. Η πρώτης γενιάς σουλφονουλουρίες (μεταξύ των οποίων η τολβουταμίδα και η χλωροπροπαμίδα) κυκλοφόρησαν στις αρχές τις δεκαετίας του 1960, αλλά έχουν πλέον αποσυρθεί λόγω των παρενεργειών. Σήμερα χορηγούνται οι δεύτερης γενιάς σουλφονουλουρίες, οι οποίες είναι η γλιπιζίδα (Glucotrol®), η γλικλαζίδα (Diamicron®), η γλιβενκλαμίδα (Daonil®, Micronase®) και η πιο πρόσφατη γλιμεπιρίδα (Amaryl®), η οποία πήρε έγκριση από τον FDA το 1995 (Thulé *et al.*, 2014).

Όσον αφορά το μηχανισμό δράσης, οι σουλφονουλουρίες αυξάνουν τη συγκέντρωση ινσουλίνης στο πλάσμα μέσω διέγερσης των β-παγκρεατικών κυττάρων (Εικόνα 16). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο ρυθμός έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα είναι ελάχιστος και η πλασματική μεμβράνη των παγκρεατικών κυττάρων είναι υπερπολωμένη. Όταν η γλυκόζη εισέρχεται στο κύτταρο μέσω των μεταφορέων GLUT2 μεταβολίζεται, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενδοκυτταρικού ATP, το οποίο συνδέεται στα κανάλια K^+ και προκαλεί το κλείσιμό τους. Η αναστολή των καναλιών μειώνει την εισροή K^+ με αποτέλεσμα την αποπόλωση της μεμβράνης, η οποία με τη σειρά της ενεργοποιεί τους διαύλους Ca^{2+} και προκαλεί εξωκυτταρική έκκριση ινσουλίνης. Οι σουλφονουλουρίες «μιμούνται» τη δράση του ATP και συνδέονται στους υποδοχείς των σουλφονουλουριών (sulfonylurea receptor, SUR) στα κανάλια K^+ . Οι υπομονάδες SUR υπάρχουν σε διαφορετικές ισομορφές (SUR-1, SUR-2A και SUR 2B) και έχουν διαφορετικές συγγένειες δέσμευσης με τις κατηγορίες σουλφονουλουριών. Αυτό καθορίζει και τη διαφορετική δραστηριότητα του κάθε φαρμάκου (Deacon *et al.*, 2016, Singh *et al.*, 2016).



Εικόνα 16: Μηχανισμός δράσης σουλφονουριών (*Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition)

2.4 Μεγλιτινίδες

Οι μεγλιτινίδες ανήκουν στα εκκριταγωγά αντιδιαβητικά φάρμακα και έχουν παρόμοιο μηχανισμό δράσης με τις σουλφονουριές (σύνδεση στα εξαρτώμενα από ATP κανάλια K^+). Ωστόσο, συνδέονται σε διαφορετικό τμήμα του υποδοχέα σουλφονουριών (SUR) και η αλληλεπίδρασή τους δεν είναι τόσο ισχυρή. Αυτό σημαίνει ότι απαιτείται υψηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης ώστε οι μεγλιτινίδες να προκαλέσουν την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα. Σε αντίθεση με τις σουλφονουριές, έχουν άμεση δράση μετά τη λήψη τους και βραχεία διάρκεια δράσης προσφέροντας ευελιξία σε ασθενείς που δεν έχουν σταθερό διατροφικό πρόγραμμα. Επιπλέον, εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας, αλλά δεν ενδείκνυται να συγχωρηθούν με σουλφονουριές λόγω αλληλοεπικάλυψης των δράσεων. Στην κατηγορία των μεγλιτινίδων ανήκουν η νατεγλινίδη (Starlix®) και η ρεπαγλινίδη (Novo-Norm®) (Grant *et al.*, 2016).

Η νατεγλινίδη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μονοθεραπεία στην πρώιμη φάση του διαβήτη τύπου 2 και να αντικαταστήσει τις σουλφονουριές, δεδομένου ότι μπορεί να διαχειριστεί αποτελεσματικότερα τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Χορηγείται όμως και σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες, όπως η μετφορμίνη, εξασφαλίζοντας καλύτερο χρόνο γλυκαιμικό έλεγχο (Tentolouris *et al.*, 2007).

Για τη ρεπαγλινίδη, πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι ένας επιπλέον μηχανισμός της δράσης της σχετίζεται με το μονοπάτι περικεντρίνης – F-ακτίνης. Η περικεντρίνη (PCNT) είναι μια πρωτεΐνη που εντοπίζεται στο κεντρόσωμα, εξασφαλίζει τη δομή και την οργάνωση των μικροσωληνίσκων και ρυθμίζει την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου και τις διαδικασίες σηματοδότησης.

τησης. Η περικεντρίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην έκκριση της ινσουλίνης μέσω της F-ακτίνης. Η μειωμένη έκφραση PCNT οδηγεί σε αποπολυμερισμό της F-ακτίνης, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει υπερέκκριση της ινσουλίνης. Αυτό το μονοπάτι φαίνεται να συμμετέχει στο μηχανισμό με τον οποίο η ρεπαγλινίδη δρα σαν ένα άμεσο εκκριταγωγό φάρμακο, αλλά ο ακριβής μοριακός μηχανισμός απαιτεί περαιτέρω έρευνα (Wang *et al.*, 2018).

2.5 Θειαζολιδινεδιόνες

Οι θειαζολιδινεδιόνες ή γλιταζόνες (TZDs) ανακαλύφθηκαν στην προσπάθεια ανεύρεσης υπολιπιδαιμικών παραγόντων ως παράγωγα της κλοφιμπράτης. Το πρώτο φάρμακο στην κατηγορία αυτή, εγκρίθηκε το 1997 και ήταν η τρογλιταζόνη, η οποία όμως αποσύρθηκε από την αγορά μετά από λίγους μήνες λόγω της τοξικής δράσης στο ήπαρ. Το 2000 εισήχθησαν δύο νέα φάρμακα, η ροσιγλιταζόνη (Avandia®) και η πιογλιταζόνη (Actos®). Η ροσιγλιταζόνη αποδείχθηκε περισσότερο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του διαβήτη, αλλά πολλοί ασθενείς εμφάνισαν καρδιαγγειακά επεισόδια και αυτό οδήγησε στην απόσυρση του φαρμάκου από την αγορά το 2011. Πλέον η πιογλιταζόνη είναι το μοναδικό διαθέσιμο φάρμακο της κατηγορίας των θειαζολιδινεδιονών για την αντιμετώπιση του διαβήτη τύπου 2 (Derosa *et al.*, 2012).

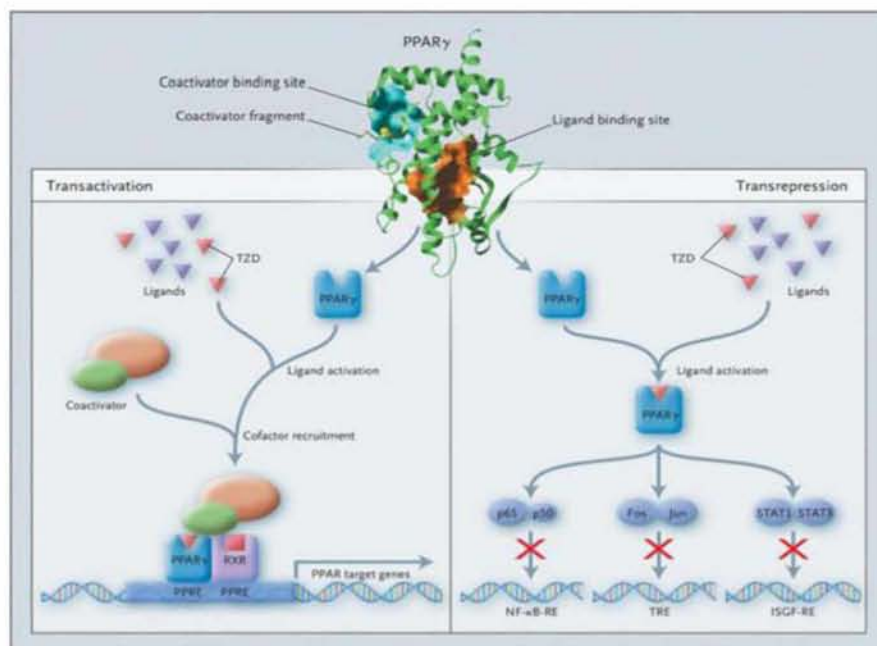
2.5.1 Ενεργοποιημένοι υποδοχείς πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων (PPARs)

Ο μηχανισμός δράσης των TZDs σχετίζεται με τη διαμόρφωση των ενεργοποιημένων υποδοχέων πολλαπλασιασμού των υπεροξεισωματίων (PPARs). Οι PPARs είναι πυρηνικοί υποδοχείς που δρουν σαν μεταγραφικοί παράγοντες και εμπλέκονται σε διεργασίες, όπως ο μεταβολισμός λιπιδίων, ο έλεγχος της γλυκόζης και η διαφοροποίηση των κυττάρων. Είναι ενεργοί σαν ετεροδιμερή με τον υποδοχέα ρετινοειδών RXR (retinoid X receptor) και διακρίνονται σε τρεις ισότυπους, PPAR-α, PPAR-β/δ και PPAR-γ. Οι θειαζολιδινεδιόνες σχετίζονται κυρίως με τους υποδοχείς PPAR-γ και δρουν σαν αγωνιστές αυτών. Οι υποδοχείς PPAR-γ εμπλέκονται στην οξείδωση των λιπαρών οξέων και βρίσκονται κυρίως στο λιπώδη ιστό, στα β-κύτταρα του παγκρέατος, στα κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος και στους σκελετικούς μυς. Η ενεργοποίησή τους βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω αύξησης της σύνθεσης του υποδοχέα ινσουλίνης, καταστολής του παράγοντα TNF-α που παρεμβαίνει στην οδό δράσης της ινσουλίνης και μείωσης της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ (Derosa *et al.*, 2012).

Φυσιολογικά οι υποδοχείς PPAR-γ βρίσκονται συνδεδεμένοι με τον αναστολέα τους στον πυρήνα του κυττάρου σαν αδρανές διμερές. Η δέσμευση των TZDs στους PPAR-γ οδηγεί

είτε σε trans-ενεργοποίηση είτε σε trans-καταστολή των γονιδίων στόχων (Εικόνα 17). Κατά τη διαδικασία της trans-ενεργοποίησης, η σύνδεση των TZDs προκαλεί τον σχηματισμό ενός ενεργού ετεροδιμερούς PPAR-γ/RXR, το οποίο ακολούθως συνδέεται στο στοιχείο απόκρισης του DNA (PPARs Response element-PPREs) και προάγει τη μεταγραφή των γονιδίων. Επιπλέον, οι αλλαγές στη διαμόρφωση του υποδοχέα έχουν σαν αποτέλεσμα την προσέλκυση μεταγραφικών συμπαραγόντων (Nanjan et al., 2018).

Αρκετές αναφορές επίσης υποστηρίζουν το ρόλο των έμμεσων μηχανισμών των θειαζολιδινεδιονών στη ρύθμιση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Φαίνεται ότι οι TZD μεταβάλλουν την επικοινωνία μεταξύ λιπώδους ιστού, μυών και ήπατος, που είναι τα κυρίως ινσουλινοευαίσθητα όργανα. Αυτό το έμμεσο αποτέλεσμα προκαλείται μέσω της επίδρασης των TZD στην έκφραση γονιδίων κυτοκινών. Οι TZD είτε επάγουν την γονιδιακή έκφραση κυτοκινών που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως η αδιπονεκτίνη, είτε καταστέλλουν την έκφραση αδιποκινών που εμπλέκονται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως ο παράγοντας TNF-α και η αντιστασίνη (Nanjan et al., 2018).



Εικόνα 17: Μηχανισμός δράσης θειαζολιδινεδιονών ((Nanjan et al., 2018)

2.5.2 Εναλλακτικά παράγωγα θειαζολιδινεδιονών και πιθανοί στόχοι

TZDs ως αναστολείς της 2-αναγωγάσης της αλδόζης (ALR2)

Η 2-αναγωγή αλδόζης (Aldose Reductase, ALR) είναι ένα ένζυμο του μονοπατιού πολυόλης που αποτελεί μέρος της υπεροικογένειας των αλδο-κετο αναγωγασών (AKR). Παρουσία

του παράγοντα NADPH μεταβάλλει τη γλυκόζη σε σορβιτόλη, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε φρουκτόζη παρουσία της αφυδρογονάσης της σορβιτόλης. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι έχουν χαμηλό μεταβολισμό σορβιτόλης, εμφανίζεται υπερβολική συσσώρευση αυτής στους ιστούς με αποτέλεσμα επιπλοκές, όπως καταρράκτης και γλαύκωμα. Ως εκ τούτου, η αναστολή της αναγωγής της αλδόζης έχει θεωρηθεί ως φαρμακευτικός στόχος για την πρόληψη των επιπλοκών και παράγωγα TZDs έχουν αξιολογηθεί για την ανασταλτική τους δράση αυτού του ενζύμου (Kerru et al., 2018).

TZDs ως αναστολείς της πρωτεϊνικής φωσφατάσης τυροσίνης 1B (PTP1B)

Οι πρωτεϊνικές φωσφατάσες τυροσίνης (Protein Tyrosine Phosphatase, PTP) είναι μία μεγάλη οικογένεια ενζύμων που εμπλέκονται σε πολυάριθμες κυτταρικές διεργασίες, όπως η ανάπτυξη, η διαφοροποίηση, ο μεταβολισμός και η ανοσοαπόκριση. Μεταξύ αυτών, η πρωτεϊνική φωσφατάση τυροσίνης 1B (PTP1B) είναι ένας κρίσιμος φαρμακευτικός στόχος που σχετίζεται με τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 λόγω της ιδιότητάς του να ρυθμίζει αρνητικά τη σηματοδότηση της ινσουλίνης μέσω αποφωσφορυλίωσης της τυροσίνης στον υποδοχέα ινσουλίνης (Kerru et al., 2018). Αποτελέσματα ερευνών έδειξαν ότι παράγωγα θειαζολιδινεδιόνης στα οποία έχει προστεθεί ένα λιπόφιλο τμήμα αρυλιδενίου παρουσιάζουν ισχυρή αναστολή της PTP1B. Έτσι, ενισχύεται η φωσφορυλίωση του υποδοχέα ινσουλίνης καθώς και η πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα που ανταποκρίνονται στην ινσουλίνη (Nanjan et al., 2018).

TZDs ως αγωνιστές του 1-υποδοχέα ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFAR1)

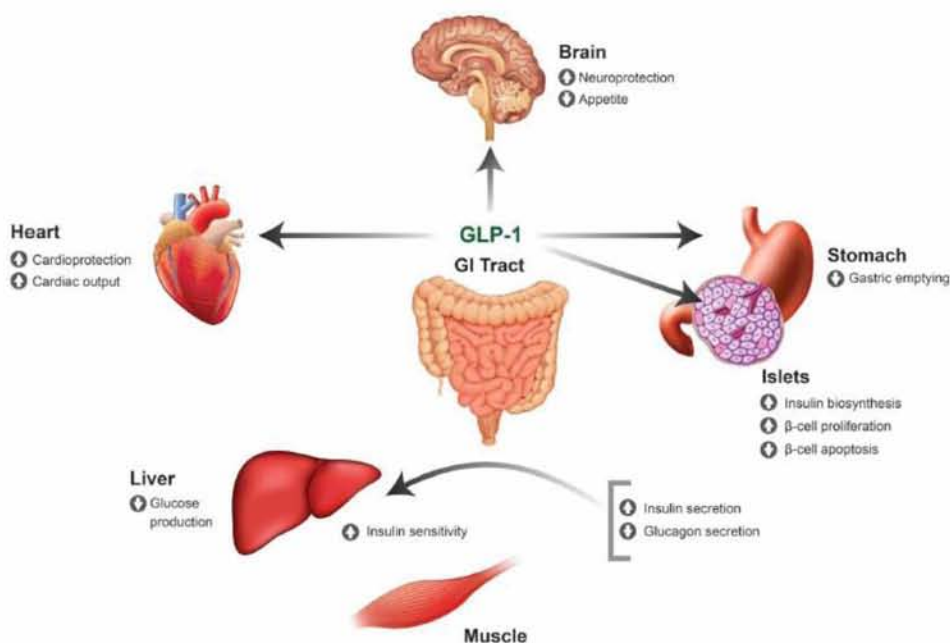
Ο υποδοχέας ελεύθερων λιπαρών οξέων 1 (Free Fatty Acid Receptor 1, FFAR1) αναγνωρίστηκε πρόσφατα ως αντιδιαβητικός φαρμακευτικός στόχος καθώς διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση της εξαρτώμενης από γλυκόζη έκκρισης ινσουλίνης χωρίς τον συνακόλουθο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Ο μηχανισμός δράσης του FFAR1 περιλαμβάνει τη σύζευξη του υποδοχέα με μια πρωτεΐνη-G. Η σύζευξη αυτή, μέσω της δράσης της φωσφολιπάσης-C, οδηγεί σε αύξηση του ενδοκυτταρικού Ca^{2+} και έτσι ενισχύεται η έκκριση ινσουλίνης. Για το στόχο αυτό, έχουν σχεδιαστεί και μελετώνται παράγωγα θειαζολιδινεδιόνης που αξιολογούνται σαν διπλοί αγωνιστές PPAR-γ/FFAR1 (Nanjan et al., 2018).

2.6 Αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1

Το παρόμοιο με το γλουκαγόνο πεπτίδιο-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) είναι ένα πεπτίδιο 31 αμινοξέων, προϊόν μετατροπής της προγλουκαγόνης σε γλουκαγόνη. Μαζί με το γλυκοζο-εξαρτώμενο ινσουλινotropικό πολυπεπτίδιο (glucose-dependent insulintropic peptide, GIP) ανήκει στην ομάδα των ινκρετινών. Οι ινκρετίνες είναι ορμόνες που παράγονται από το

εντερικό βλεννογόνο ως απόκριση στην από του στόματος πρόσληψη θρεπτικών συστατικών που ενισχύουν την εξαρτώμενη από γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης και μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Οι ινκρετίνες μειώνουν επίσης την απελευθέρωση ινσουλίνης όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι σχεδόν φυσιολογικά. Έχει αποδειχθεί ότι η έκκριση της ινσουλίνης είναι μεγαλύτερη ως απόκριση στη στοματική πρόσληψη γλυκόζης παρά σε μια ενδοφλέβια έγχυση αυτής, ένα φαινόμενο που αναφέρεται ως «το φαινόμενο της ινκρετίνης» (Hinnen, 2017).

Τα πεπτίδια GIP και GLP-1 συντίθενται και απελευθερώνονται κυρίως από τα εντεροενδοκρινή K- και L- κύτταρα, αντίστοιχα, μετά από την πρόσληψη τροφής και απενεργοποιούνται ταχέως από την διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4). Παρόλο που και οι δύο ινκρετίνες προάγουν την έκκριση ινσουλίνης, το GLP-1 φαίνεται να είναι πολύ πιο αποτελεσματικό. Μεταξύ των δράσεων στους διαφορετικούς ιστούς, που απεικονίζονται στην εικόνα 18, αυξάνει την αίσθηση του κορεσμού με αποτέλεσμα τη χαμηλότερη πρόσληψη τροφής, καθυστερεί τη γαστρική κένωση, αυξάνει την πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς και είναι υπεύθυνο για την αναγέννηση των β-παγκρεατικών κυττάρων (Hinnen, 2017).

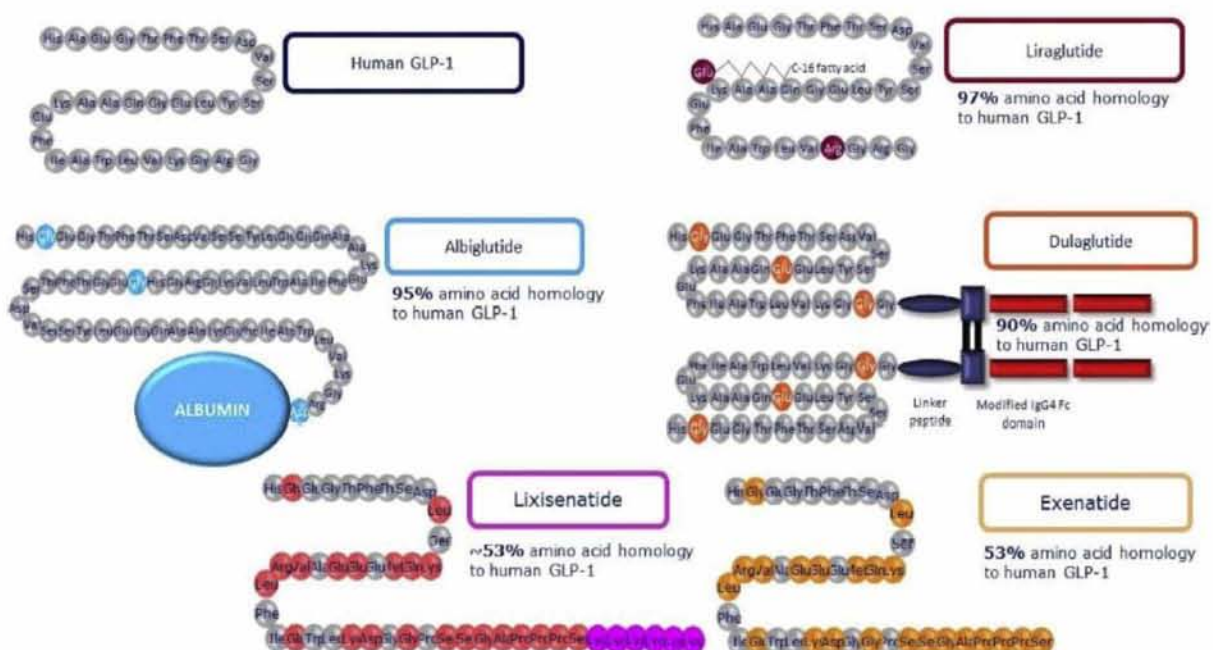


Εικόνα 18: Η δράση του GLP-1 στους διαφορετικούς ιστούς (Hinnen, 2017)

Το πεπτίδιο GLP-1 δρα μέσω του υποδοχέα του GLP-1R, ο οποίος ανήκει στην τάξη των συζευγμένων με G-πρωτεΐνες υποδοχέων. Η σύνδεση GLP-1 και υποδοχέα ενεργοποιεί ενδοκυττάρια σηματοδοτικές οδούς, που έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση του ενδοκυτταρικού Ca^{2+} και την έκκριση ινσουλίνης. Όμως, ο μικρός χρόνος ημιζωής του ενδογενούς GLP-1, λόγω αδρανοποίησης από το ένζυμο DPP-4, οδήγησε στην ανάπτυξη των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1, μια κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται είτε σαν

μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (σουλφονουλουργίες, θειαζολιδινεδιόνες) (McBrayer *et al.*, 2017).

Μέχρι στιγμής υπάρχουν πέντε διαθέσιμοι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1, οι οποίοι είναι είτε συνθετικά παράγωγα της εξενδίνης-4 είτε ανάλογα της ενδογενούς ορμόνης GLP-1 με δομικές τροποποιήσεις που παρατείνουν το χρόνο ημιζωής τους. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν η εξενατίδη (Byetta®) και η λιξισενατίδη (Lyxumia®). Η εξενατίδη έλαβε έγκριση από τον FDA το 2005 ως ο πρώτος αγωνιστής GLP-1R και παρουσιάζει 53% ομολογία με την ανθρώπινη ορμόνη GLP-1. Στα ανάλογα της ενδογενούς ορμόνης ανήκουν η λιραγλουτίδη (Victoza®) με 97% ομολογία, η αλβιγλουτίδη (Tanzum®) με 95% και η ντουλαγλουτίδη (Trulicity®) με 90%. Στους παράγοντες αυτούς έχουν γίνει αντικαταστάσεις αμινοξέων που προσδίδουν αντίσταση στο ένζυμο DPP-4 και προσθήκες λειτουργικών ομάδων, όπως αλυσίδα λιπαρών οξέων (λιραγλουτίδη), αλβουμίνη (αλβιγλουτίδη) και ανοσοσφαιρίνη (ντουλαγλουτίδη) (Εικόνα 19). Λόγω αυτών των τροποποιήσεων, οι παράγοντες αυτοί είναι μακράς δράσης και επηρεάζουν τόσο τις προ- αλλά και τις μεταγευματικές αυξήσεις των επιπέδων γλυκόζης (Brown *et al.*, 2018).



Εικόνα 19: Δομικές τροποποιήσεις αγωνιστών υποδοχέα GLP-1 (Brown *et al.*, 2018)

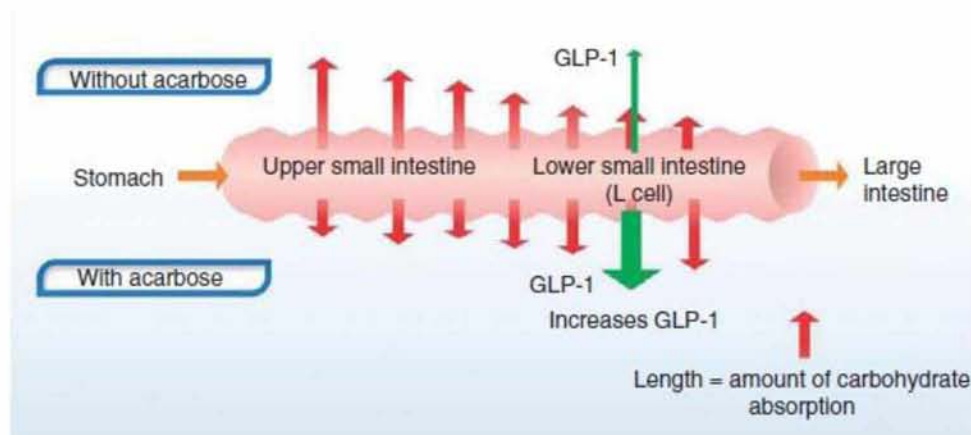
2.6.1 Εναλλακτικοί πιθανοί στόχοι και GLP-1

Ο υποδοχέας GPR120 είναι μέλος της οικογένειας υποδοχέων που συνδέονται με G-πρωτεΐνες (G-Protein Coupled Receptors, GPCRs) και εκφράζεται στα κύτταρα του εντερικού σωλήνα και του λιπώδους ιστού. Ενεργοποιείται από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, όπως το α-λινολενικό οξύ και έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει την έκκριση του πεπτιδίου GLP-1 και βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Βασιζόμενες σε αυτό, οι έρευνες έχουν επικεντρωθεί στη μελέτη του αγωνιστή NCG21 σαν πιθανό φάρμακο που θα στοχεύει τον υποδοχέα GPR120. Άλλες ισομορφές αυτού είναι επίσης οι υποδοχείς GPR119 και GPR40 ως εναλλακτικοί στόχοι (Bhowmick *et al.*, 2017).

2.7 Αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης

Η επιβράδυνση ή η αναστολή της πέψης και της απορρόφησης των υδατανθράκων αποτελεί θεραπευτικό στόχο για τον έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας στον διαβήτη τύπου 2. Βασικό ρόλο στο μεταβολισμό των υδατανθράκων παίζει η α-γλυκοσιδάση, ένα ένζυμο που βρίσκεται στα τοιχώματα του λεπτού εντέρου και δρα διασπώντας τον α-1,4 γλυκοσιδικό δεσμό με αποτέλεσμα την απελευθέρωση γλυκόζης. Βασιζόμενο σε αυτό, η αναστολή της α-γλυκοσιδάσης είναι μια θεραπευτική προσέγγιση που επιβραδύνει την πέψη των υδατανθράκων και την απορρόφηση της γλυκόζης, επομένως σταθεροποιείται το επίπεδο της γλυκόζης στο αίμα και αποφεύγεται η υπεργλυκαιμία στους διαβητικούς ασθενείς (Ghani, 2015).

Στους αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης ανήκουν η ακαρβόζη, η μιγλιτόλη και η βογλιβόζη, η οποία αποτελεί τον πιο πρόσφατο αναστολέα της α-γλυκοσιδάσης που έλαβε έγκριση για κυκλοφορία στην Κίνα το 2009. Η ακαρβόζη (Glucobay®) είναι ο πρώτος αναστολέας που εγκρίθηκε το 1990 και ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος ως πρώτης γραμμής θεραπεία στα πρώτα στάδια της νόσου. Λόγω της παρόμοιας δομής με ολιγοσακχαρίτες, συνδέεται στη θέση δέσμευσης υδατανθράκων της α-γλυκοσιδάσης, αλλά με ισχυρότερη συγγένεια από ότι το σύμπλοκο υδατάνθρακα-γλυκοσιδάσης. Αποτέλεσμα αυτής της ανταγωνιστικής σύνδεσης είναι η αναστολή του ενζύμου και η καθυστέρηση της πέψης των διαιτητικών υδατανθράκων. Η ακαρβόζη ενισχύει επίσης την έκκριση του πεπτιδίου GLP-1. Μέσω αυτών των μηχανισμών, αποτρέπεται η υπεργλυκαιμία και τα επίπεδα μεταγευματικής γλυκόζης διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα (Εικόνα 20) (Liu *et al.*, 2017).



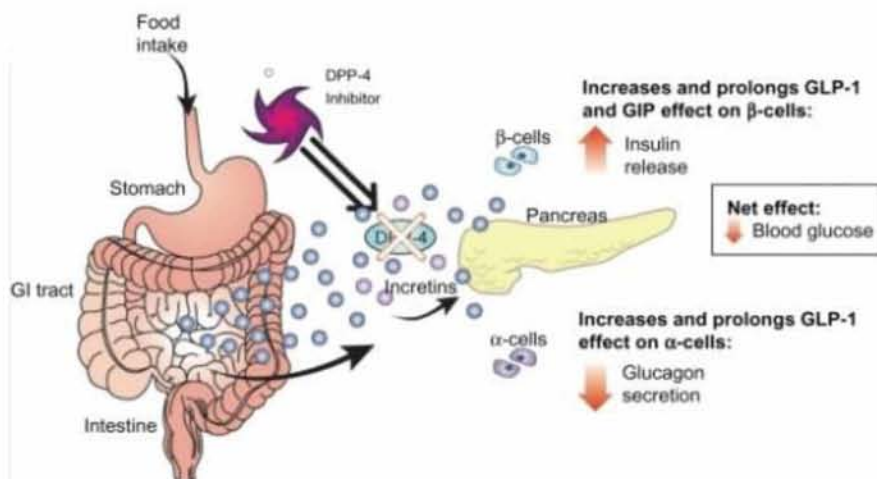
Εικόνα 20: Επίδραση ακαρβόζης στην απορρόφηση υδατανθράκων (Joshi *et al.*, 2014)

Ένα από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα των αναστολέων α-γλυκοσιδάσης έναντι άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων είναι η τοπική και εκλεκτική τους δράση στο έντερο συνοδευόμενη από ελάχιστες συστηματικές παρενέργειες. Επίσης, εμφανίζουν καλύτερη θεραπευτική απόδοση όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Ωστόσο, από την ανακάλυψή τους έχουν παρέλθει σχεδόν τρεις δεκαετίες και οι μόνοι διαθέσιμοι αναστολείς μέχρι σήμερα παραμένουν η ακαρβόζη και η μιγλιτόλη, ενώ το μεγαλύτερο μέρος του ενδιαφέροντος έχει επικεντρωθεί στην ανάπτυξη νέων αντιδιαβητικών φαρμάκων με ευρύ φάσμα δράσης. Καθώς όμως η σημασία τους δεν μπορεί να υπονομευθεί όταν ληφθεί υπόψη η προοπτική των μη συστηματικών παρενεργειών ή της συνδυασμένης θεραπείας, οι ερευνητικές μελέτες έχουν στραφεί στην εκ νέου εξερεύνηση και ανάπτυξη νέων αναστολέων της α-γλυκοσιδάσης που περιλαμβάνουν φυσικά ή συνθετικά παράγωγα φλαβονοειδών (χαλκόνες, ξανθόνες). Αυτές οι πολυφαινολικές ενώσεις με την ευρεία χημική ποικιλομορφία φαίνεται να αναστέλλουν επίσης ανταγωνιστικά την α-γλυκοσιδάση και αυτό τις καθιστά υποψήφιους αντιδιαβητικούς παράγοντες (Kerru *et al.*, 2018).

2.8 Αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4

Οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DPP-4I) ή αλλιώς γλιπτίνες, εισήχθησαν για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 πριν από δέκα χρόνια. Τα φάρμακα αυτά δρουν αναστέλλοντας εκλεκτικά και αναστρέψιμα τη δράση του ενζύμου διπεπτιδυλική πεπτιδάση-4 (DPP-4). Η DPP-4 είναι μια μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη 766 αμινοξέων που κατανέμεται ευρέως σε πολλούς ιστούς συμπεριλαμβανομένου του λεπτού εντέρου και του ήπατος και διασπά μια ποικιλία πρωτεϊνών, μεταξύ αυτών και τις ινκρετίνες GLP-1 και GIP, αφαιρώντας τα αμινοτελικά τους άκρα. Αναστέλλοντας την DPP-4, οι γλιπτίνες παρατείνουν τη δραστηριότητα των ινκρετινών, οδηγώντας σε εξαρτώμενη από τη γλυ-

κόζη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης και μειωμένη έκκριση γλυκαγόνης (Εικόνα 21). Οι αναστολείς DPP-4 μπορούν να μειώσουν τη δραστηριότητα του ενζύμου DPP-4 κατά 70-90% και να αυξήσουν τα επίπεδα του κυκλοφορούντος GLP-1 κατά τέσσερις φορές (Cahn *et al.*, 2016).



Εικόνα 21: Μηχανισμός δράσης αναστολέων DPP-4 (Kulasa *et al.*, 2010)

Οι κυριότεροι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας φαρμάκων είναι η σιταγλιπτίνη, η βιλνταγλιπτίνη, η σαξαγλιπτίνη, η λιναγλιπτίνη και η αλογλιπτίνη. Οι αναστολείς DPP-4 ενδείκνυνται ως μονοθεραπεία όταν η μετφορμίνη δεν είναι ανεκτή ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπεργλυκαιμικούς παράγοντες, όπως η ινσουλίνη, οι σουλφονουλιδίες, οι θειαζολιδινεδιόνες και οι αναστολείς SGLT2 (οι οποίοι θα αναλυθούν περαιτέρω σε επόμενη ενότητα). Χαρακτηρίζονται από χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας και ουδέτερες επιδράσεις στο σωματικό βάρος και γενικότερα σχετίζονται με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, οπότε αυτό τους τοποθετεί σαν την προτεινόμενη επιλογή ως δεύτερης γραμμής θεραπεία (Sesti *et al.*, 2019).

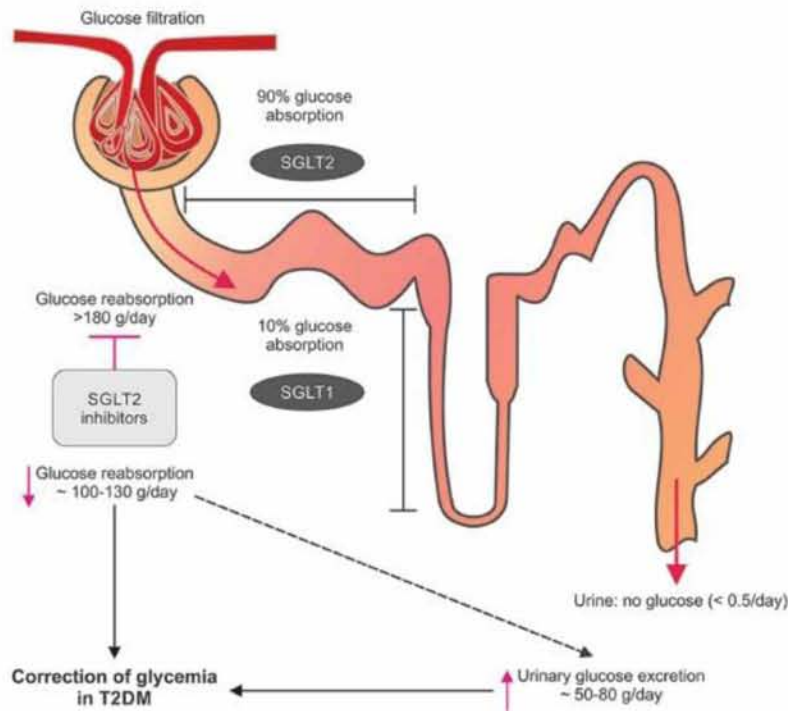
Στις χώρες με υψηλό εισόδημα οι αναστολείς DPP-4 αποτελούν την συχνότερα επιλεγόμενη θεραπεία. Στις ΗΠΑ, από το 2009 που εισήχθησαν οι πρώτες δραστικές ενώσεις αυτής της κατηγορίας, η χρήση των θειαζολιδινεδιονών έχει μειωθεί σημαντικά και η χρήση των αναστολέων DPP-4 σχεδόν τριπλασιάστηκε. Στις ασιατικές χώρες επίσης, η άνοδος των DPP-4I ήταν ταχύτερη και στην Ιαπωνία το 2011 ήταν η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων. Στις χώρες με χαμηλό εισόδημα, το κόστος εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό εμπόδιο για την ευρύτερη χρήση αυτών των φαρμάκων. Μεταξύ των αναστολέων DPP-4, η σιταγλιπτίνη είναι η πιο ευρέως συνταγογραφούμενη. Το 2014, επέφερε πωλήσεις 6,5 δισεκατομμυρίων δολλαρίων παγκοσμίως, ποσό που αναμένεται να φτάσει τα 7,5 δις μέχρι το 2020 (Cahn *et al.*, 2016).

2.9 Αναστολείς του συμμεταφορέα-2 νατρίου-γλυκόζης

Οι αναστολείς του συμμεταφορέα-2 νατρίου-γλυκόζης είναι η νεότερη κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που έχουν ως όργανο-στόχο το νεφρό και μειώνουν τη συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα αυξάνοντας τη νεφρική της απέκκριση. Οι νεφροί κατέχουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, καθώς διηθούν και επανααρροφούν τη γλυκόζη ελέγχοντας έτσι την απέκκρισή της. Στους υγιείς ενήλικες, από το νεφρικό σπείραμα διηθούνται καθημερινά περίπου 180 g γλυκόζης, από τα οποία ένα ποσοστό περίπου 99% επανααρροφάται από τα νεφρικά σωληνάκια. Όταν κορεσθεί η ικανότητα του νεφρού να επανααρροφά τη γλυκόζη, η πλεονάζουσα ποσότητα απεκκρίνεται στα ούρα, οπότε προκαλείται γλυκοζουρία. Στους διαβητικούς ασθενείς, η υπεργλυκαιμία ενισχύει την ποσότητα της γλυκόζης που διηθείται και αυξάνει την επαναρρόφηση της γλυκόζης στη συστηματική κυκλοφορία (Vallon, 2015).

Η επαναρρόφηση της γλυκόζης γίνεται ταυτόχρονα με την επαναρρόφηση του νατρίου από τους δύο συμμεταφορείς νατρίου γλυκόζης (sodium-glucose co-transporter, SGLT) SGLT-1 και SGLT-2. Ο SGLT-2 βρίσκεται στο πρώτο τμήμα του εγγύς σπειροειδούς σωληναρίου και είναι υπεύθυνος για το 90% της ολικής επαναρρόφησης της γλυκόζης στην κυκλοφορία. Ο SGLT-1 βρίσκεται στο ευθύ τμήμα του σπειροειδούς σωληναρίου και είναι υπεύθυνος μόνο για το υπόλοιπο 10% (Εικόνα 22). Η πρώτη παρατήρηση για τη συμμετοχή του SGLT-2 στη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης προήλθε από άτομα με οικογενή νεφρική γλυκοζουρία, τα οποία φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο *SLC5A2* που κωδικοποιεί το συμμεταφορέα. Τα άτομα αυτά δεν παρουσιάζουν διαταραχή στη νεφρική λειτουργία και δεν εμφανίζουν υπεργλυκαιμία, γεγονός που κατέστησε το συμμεταφορέα SGLT-2 ιδανικό στόχο για την αντιμετώπιση του διαβήτη (Hsia *et al.*, 2017).

Η ανάπτυξη των αναστολέων του συμμεταφορέα SGLT-2 βασίστηκε στη δράση της φλοριζίνης. Η φλοριζίνη είναι ένας γλυκοζίτης που βρίσκεται στο φλοιό της μηλιάς και αποτελείται από ένα δακτύλιο γλυκόζης ενωμένο μέσω οξυγόνου με δύο φαινολικούς δακτυλίους. Μελετήθηκε για την αντιδιαβητική της δράση, καθώς αναστέλλει τους SGLT-2 και SGLT-1 και προκαλεί γλυκοζουρία, όμως παρουσίασε φαρμακοκινητικά προβλήματα και ανεπιθύμητες παρενέργειες. Αυτό οδήγησε στην ανάπτυξη παραγώγων που δρουν εκλεκτικά στον SGLT-2 αναστέλλοντας τη δράση του (Vallon, 2015).



Εικόνα 22: Επαναρρόφηση γλυκόζης και μηχανισμός δράσης αναστολέων του SGLT-2 (Kalra *et al.*, 2016)

Ο πρώτος αναστολέας που εγκρίθηκε από τον FDA το 2012 ήταν η δαπαγλιφλοζίνη (Farxiga®) και στη συνέχεια ακολούθησαν η καναγλιφλοζίνη (InvoKana®) και η εμπαγλιφλοζίνη (Jardiance®), η οποία εμφανίζει την πιο εκλεκτική και ισχυρή σύνδεση με τον SGLT-2. Επειδή ο μηχανισμός δράσης αυτών των αναστολέων είναι ανεξάρτητος από τη γλυκοζο-εξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης, δεν προκαλούν υπογλυκαιμία και είναι κατάλληλοι ως συνδυαστική θεραπεία με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες. Επίσης, λόγω της ταυτόχρονης επαναρρόφησης νατρίου ενδείκνυνται για υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς. Ένα ακόμη πλεονέκτημα που διαθέτουν είναι ότι η αποτελεσματικότητά τους δε μειώνεται με την προοδευτική δυσλειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων και έτσι μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με μακροχρόνιο διαβήτη (Umakanth, 2018).

3. ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο καθορισμός των τιμών των φαρμάκων

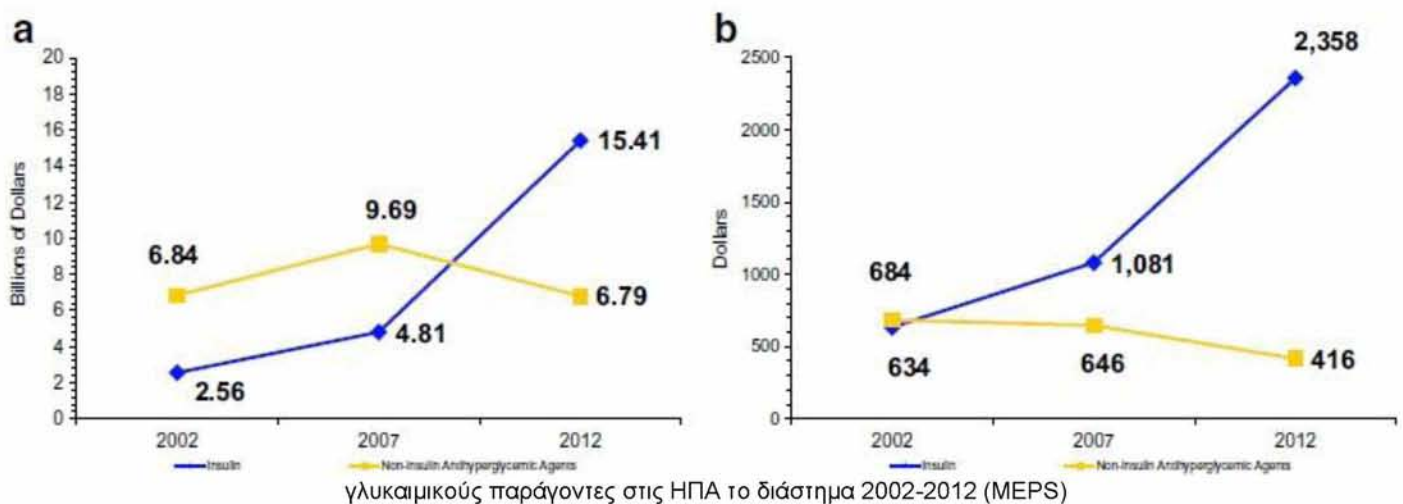
Οι κατασκευαστές φαρμάκων μπορούν να καθορίσουν την τιμή για ένα νέο πρωτότυπο φάρμακο (brand name drug) και να εξασφαλίσουν μέσω των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας (πατέντες) μια περίοδο αποκλειστικότητας μέχρι και 12 χρόνια. Με τη λήξη της πατέντας, μπορούν οι ανταγωνιστικές φαρμακευτικές εταιρίες να προχωρήσουν στην κατασκευή γενοσήμων φαρμάκων (generic drugs) και το αποτέλεσμα αυτού είναι η σημαντική μείωση των τιμών. Όταν υπάρχουν δύο κατασκευαστές για ένα φάρμακο, η τιμή μειώνεται περίπου κατά 55% από την αρχική του πρωτότυπου φαρμάκου και όταν οι κατασκευαστές είναι πέντε η τιμή μειώνεται στο 33%. Ως αποτέλεσμα, τα φάρμακα μπορούν να γίνουν «προσιτά» με την πάροδο του χρόνου λόγω του ανταγωνισμού. Για παράδειγμα, όταν η μετφορμίνη αρχικά κυκλοφόρησε στην αγορά των Η.Π.Α. η μέση τιμή για ένα δισκίο των 1000 mg ήταν 1,16 δολάρια. Σήμερα, δύο κατασκευαστές εμπορεύονται το ίδιο δισκίο με μέση τιμή περίπου 10 σεντς (McEwen *et al.*, 2017).

Σε αντίθεση με τα φάρμακα που βασίζονται στη χημική σύνθεση μικρών μορίων, δεν ισχύει το ίδιο με τα σκευάσματα ινσουλίνης γιατί θεωρούνται γενετικά τροποποιημένα βιολογικά σκευάσματα που προέρχονται από ανθρώπινα γονίδια. Λόγω αυτού, η πολιτική των γενοσήμων φαρμάκων με τη μείωση των τιμών δεν ισχύει για τα σκευάσματα ινσουλίνης. Μετά την εισαγωγή των νεότερων αναλόγων ινσουλίνης, τα παλαιότερα σκευάσματα είτε έχουν αποσυρθεί από την αγορά είτε έχει περιοριστεί η διαθεσιμότητά τους. Επιπλέον, επειδή οι ινσουλίνες είναι γενετικά τροποποιημένα βιολογικά σκευάσματα, μπορούν να εγκριθούν μόνο ως «βιοανάλογα» (biosimilars) που δεν έχουν κλινικά σημαντικές διαφορές από το αρχικό προϊόν όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση ενός αναλόγου της ινσουλίνης γλαργίνης, το οποίο εγκρίθηκε από τον FDA το 2016 εφόσον είχε μεσολαβήσει μια δίκη 30 μηνών που αφορούσε παραβίαση του διπλώματος ευρεσιτεχνίας. Ακόμη και όταν τα «βιοανάλογα» είναι διαθέσιμα, δεν είναι πιθανό να παράγουν την ίδια εξοικονόμηση κόστους με τα γενόσημα φάρμακα, λόγω του πρόσθετου κόστους ανάπτυξης και της ανάγκης δημιουργίας δεδομένων που αποδεικνύουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους (McEwen *et al.*, 2017).

Η διαφορά μεταξύ των διακυμάνσεων των τιμών των αντιδιαβητικών φαρμάκων σε σχέση με τα σκευάσματα ινσουλίνης παρουσιάστηκε στις ΗΠΑ για το χρονικό διάστημα 2002-2012 από το Medical Expenditure Panel Survey (MEPS), που αποτελεί την πληρέστερη πηγή δεδομένων σχετικά με τη χρήση και το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης στις ΗΠΑ. Σύμφωνα με την έρευνα αυτή, οι δαπάνες για την ινσουλίνη σε ενήλικους ασθενείς αυξήθηκαν από 2,6 δισεκατομμύρια δολάρια το 2002 σε 15,4 δισεκατομμύρια δολάρια το 2012. Αντίθε-

τα, οι δαπάνες για τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά φάρμακα παρέμειναν σχετικά σταθερές σε περίπου 7 δισεκατομμύρια δολάρια (Εικόνα 23). Η προοδευτική αύξηση της δαπάνης για την ινσουλίνη οφειλόταν στα ακριβότερα ανάλογα ινσουλίνης που εισήχθησαν στην αγορά, αλλά και στον αυξανόμενο αριθμό των ασθενών που έλαβαν ινσουλίνη. Παρόμοια τάση παρουσιάστηκε και για το ετήσιο κατά κεφαλήν κόστος της ινσουλίνης, το οποίο τετραπλασιάστηκε, ενώ το κόστος των άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων μειώθηκε κατά 60% (McEwen et al., 2017).

Εικόνα 23: Οι συνολικές (a) και οι κατά κεφαλήν (b) υγειονομικές δαπάνες για την ινσουλίνη και τους αντιυπερ-



4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια και προοδευτική ασθένεια, αλλά οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με αυτή μπορούν να έχουν μια υψηλής ποιότητας διαβίωση με τη σωστή διαχείριση. Αυτή περιλαμβάνει, εκτός από τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου, και τον περιορισμό των παραγόντων κινδύνου που μπορεί να προκύψουν ως επιπλοκές της νόσου, όπως είναι οι νεφροπάθειες και οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Πρωτίστως η σωστή διαχείριση βασίζεται στην εξατομικευμένη θεραπεία και τη σωστή χρήση των φαρμάκων όπως αυτά συνταγογραφούνται από τους εξειδικευμένους ιατρούς.

Για τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, τα διαφορετικά ανάλογα ινσουλίνης, τα οποία χορηγούνται ανάλογα με τις ειδικές ανάγκες του κάθε ασθενούς, είναι η κύρια φαρμακευτική επιλογή. Η ινσουλίνη συνταγογραφείται επίσης συχνά για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 και της υπεργλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εάν κάποια άλλη αντιδιαβητική αγωγή δεν καταφέρνει να επιτύχει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Στον διαβήτη τύπου 2, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι η μετφορμίνη, οι σουλφονουλουρίες, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 και οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης DPP-4 (IDF Diabetes Atlas, 8th edition, 2017). Οι δύο προσεγγίσεις για τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 είναι η μονοθεραπεία και η συνδυαστική θεραπεία, καθεμία από τις οποίες παρουσιάζει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. Η μονοθεραπεία είναι η πιο κοινή θεραπευτική αντιμετώπιση, η οποία ξεκινά συνήθως με χορήγηση μετφορμίνης και σε περίπτωση ανεκτικότητας σε αυτήν, χορηγείται στους ασθενείς κάποιος άλλος αντιδιαβητικός παράγοντας. Τα πλεονεκτήματα είναι η συμμόρφωση και η τήρηση της θεραπείας από τους ασθενείς (“adherence to treatment”), η ελαχιστοποίηση των παρενεργειών και το χαμηλό κόστος. Ωστόσο, η μονοθεραπεία μπορεί να μην εξασφαλίσει άμεσα την επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου, με τον κίνδυνο οι ασθενείς να είναι εκτεθειμένοι για μεγαλύτερη χρονική διάρκεια σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας και στις επιπλοκές που αυτή μπορεί να προκαλέσει. Η συνδυαστική θεραπεία επιτυγχάνει ταχύτερο και αποτελεσματικότερο γλυκαιμικό έλεγχο και επιπλέον εξασφαλίζει την καλύτερη διατήρηση της λειτουργίας των β-κυττάρων. Τα μειονεκτήματα αυτής της προσέγγισης είναι η αδυναμία των ασθενών για τήρηση της θεραπείας και η δυσκολία προσδιορισμού της αιτίας της ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας, λόγω των πολύπλοκων θεραπευτικών σχημάτων, καθώς επίσης το υψηλό κόστος και η μεγιστοποίηση των παρενεργειών. Σε κάθε περίπτωση, η επιλογή για την καθεμία προσέγγιση θα πρέπει να γίνεται σε εξατομικευμένη βάση (Cersosimo *et al.*, 2017).

Εκτός από την χρήση φαρμάκων για τη θεραπεία του διαβήτη, δεν αποκλείεται και η σημασία άλλων μέτρων για την καταπολέμηση της νόσου. Τόσο η υγιεινή διατροφή όσο και η σωματική άσκηση έχουν σημαντικά ευεργετικές επιδράσεις. Η διατροφική αντιμετώπιση του

διαβήτη περιλαμβάνει χαμηλή πρόσληψη θερμίδων για τους υπέρβαρους ασθενείς, αντικατάσταση των κορεσμένων λιπών με ακόρεστα λίπη, πρόσληψη διαιτητικών ινών και αποφυγή της υπερβολικής κατανάλωση αλκοόλ και της προστιθέμενης ζάχαρης στην δίαιτα. Η σωματική δραστηριότητα είναι πιο αποτελεσματική όταν περιλαμβάνει συνδυασμό αερόβιας άσκησης και άσκησης αντοχής.

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη χρειάζονται πρόσβαση σε συστηματική και οργανωμένη υγειονομική περίθαλψη, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει πέρα από την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, την απαραίτητη εκπαίδευση και συμβουλευτική για την υγεία και τον τρόπο ζωής και ένα συνεχώς ενημερωμένο σχέδιο φροντίδας για τον διαβήτη. Καθοριστικό βήμα για την ενίσχυση του συστήματος υγείας είναι η διασφάλιση της δίκαιης πρόσβασης στα κατάλληλα φάρμακα. Οι κυβερνήσεις, σε συνεργασία με τον ιδιωτικό τομέα, θα πρέπει να αναλάβουν ηγετικό ρόλο στην αποτελεσματική προμήθεια και διανομή των φαρμάκων, στη δημιουργία και στην παροχή βιώσιμων χρηματοδοτικών επιλογών και στην ανάπτυξη και χρήση κατευθυντήριων γραμμών που βασίζονται σε επιστημονικά στοιχεία για τη θεραπεία του διαβήτη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ahmad K, (2014) Insulin sources and types. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 34(2): 234-237
- Akinlade AT, Ogbera AO, Fasanmade OA, Olamoyegun MA, (2014) Serum C-peptide assay of patients with hyperglycemic emergencies at the Lagos State University Teaching Hospital (LASUTH), Ikeja. *International Archives of Medicine*, 7: 50
- Ali O, (2013) Genetics of type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 4(4): 114-123
- An H, He L, (2016) Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes. *Journal of Endocrinology*, 228(3): 97-106
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW, (2014) Type 1 diabetes. *The Lancet*, 383(9911): 69-82
- Bhowmick A, Banu S, (2017) Therapeutic targets of type 2 diabetes: an overview. *MOJ Drug Design Development & Therapy*, 1(3): 60-64
- Brown E, Cuthbertson DJ, Wilding JP, (2018) Newer GLP-1 receptor agonists and obesity-diabetes. *Peptides*, 100:61-67
- Cahn A, Cernea S, Raz I, (2016) An update on DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 21(4): 409-419
- Cersosimo E, Johnson EL, Chovanes C, Skolnik N, (2017) Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: combination therapy versus a stepwise approach. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 20(3): 497-507
- Deacon CF, Lebovitz HE, (2016) Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18: 333-347
- DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn R, Raz I, Shulman GI, Simonson DC, Testa MA, Weiss R, (2015) Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 1:15019
- Derosa G, Maffioli P, (2012) Peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ) agonists on glycemic control, lipid profile and cardiovascular risk. *Current Molecular Pharmacology*, 5(2): 272-281
- Garyu JW, Meffre E, Cotsapas C, Herold KC, (2016) Progress and challenges for treating type 1 diabetes. *Journal of Autoimmunity*, 71: 1-9

- Ghani U, (2015) Re-exploring promising α -glucosidase inhibitors for potential development into oral anti-diabetic drugs: Finding needle in the haystack. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 103: 133-162
- Giza S, Goulas A, Gbandi E, Effraimidou S, Papadopoulou-Alataki E, Eboriadou M, Galli-Tsinopoulou A (2013) The role of PTPN22 C1858T gene polymorphism in diabetes mellitus type 1: First evaluation in greek children and adolescents. *BioMed Research International*, 2013(12) :721604
- Grant JS, Graven LJ, (2016) Progressing from metformin to sulfonylureas or meglitinides. *Workplace, Health & Safety*, 64(9): 433-439
- Hinnen D, (2017) Glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum*, 30(3): 202-210
- Hsia DS, Grove O, Cefalu WT, (2017) An update on SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 24(1): 73-79
- Huang Z, Liao Y, Huang R, Chen J, Sun H, (2018) Possible role of TCF7L2 in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*
- Kalra S, Singh V, Nagrale D, (2016) Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the glomerulus: A review. *Advances in Therapy*, 33(9): 1502-1518
- Kerru N, Singh-Pillay A, Awolade P, Singh P, (2018) Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 152: 436-488
- Kharroubi AT, Darwish HM, (2015) Diabetes mellitus: The epidemic of the century. *World Journal of Diabetes*, 6(6): 850-867
- Kozhakhmetova A, Gillespie KM, (2015) Type 1 diabetes: Current perspectives. *Methods in Molecular Biology*, 1433: 1-9
- Kulina GR, Rayfield EJ, (2016) The role of glucagon in the pathophysiology and management of diabetes. *Endocrine Practice*, 22(5): 612-621
- Kupsal K, Mudigonda S, Sai N, Neelala K, Hanumanth SR, (2016) Metformin combinatorial therapy for type 2 diabetes mellitus. *Journal of Metabolic Syndrome*, 5(3)
- Kwak SH, Park KS, (2016) Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes. *Experimental & Molecular Medicine*, 48(3): 220
- Liu Z, Ma S, (2017) Recent advances in synthetic α -glucosidase inhibitors. *ChemMedChem*, 12(11): 819-829

- McBrayer DN, Tal-Gan Y, (2017) Recent advances in GLP-1 receptor agonists for use in diabetes mellitus. *Drug Development Research*, 78(6): 292-299
- McEwen LN, Casagrande SS, Kuo S, Herman WH, (2017) Why are diabetes medications so expensive and what can be done to control their cost? *Current Diabetes Reports*, 17(9): 71
- Nanjan MJ, Mohammed M, Prashantla Kumar BR, Chandrasekar MJN, (2018) Thiazolidinediones as antidiabetic agents: A critical review. *Bioorganic Chemistry*, 77: 548-567
- Noble JA, (2015) Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 64: 101-112
- Park S, Sadanala KC, Kim EK, (2015) A metabolomic approach to understanding the metabolic link between obesity and diabetes. *Molecules and Cells*, 38(7): 587-596
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER, (2017) The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9): 1577-1585
- Saberzadeh-Ardestani B, Karamzadeh R, Basiri M, Hajizadeh-Saffar E, Farhadi A, Shapiro AMJ, Tahamtani Y, Baharvand H, (2018) Type 1 diabetes mellitus: Cellular and molecular pathophysiology at a glance. *Cell Journal*, 20(3): 294-301
- Selivanova OM, Grishin SY, Glyakina AV, Sadgyan AS, Ushakova NI, Galzitskaya OV, (2018) Analysis of insulin analogs and the strategy of their further development. *Biochemistry (Moscow)*, 83(1): 146-162
- Sesti G, Avogaro A, Belcastro S, Bonora BM, Croci M, Daniele G, Dauriz M, Dotta F, Formichi S, Invitti C, Orsi E, Picconi F, Resi V, Bonora E, Purrello F, (2019) Ten years of experience with DPP-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*
- Siddiqui AA, Siddiqui SA, Ahmad S, Siddiqui S, Ahsan I, Sahu K, (2013) Diabetes: Mechanism, pathophysiology and management- A review. *International Journal of Drug Development & Research*, 5(2): 1-23
- Singh AK, Singh R, (2016) Is gliclazide a sulfonylurea with difference? A review in 2016. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9(6): 839-851
- Tentolouris N, Voulgari C, Katsilambros N, (2007) A review of nateglinide in the management of patients with type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management*, 3(6): 797-807
- Thulé PM, Umpierrez G, (2014) Sulfonylureas: A new look at old therapy. *Current Diabetes Reports*, 14(4): 473
- Todd JA, (2010) Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*, 32(4): 457-467

Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A, (2018) The cell biology of systemic insulin function. *Journal of Cell Biology*, 217(7): 2273-2289

Umakanth M, (2018) SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Batticaloa Medical Journal*

Vallon V (2015) The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Annual Review of Medicine*, 66: 255-270

Vigneri R, Squatrito S, Sciacca L, (2010) Insulin and its analogs: actions via insulin and IGF receptors. *Acta Diabetologica*, 47: 271-278

Wang LC, Fang FS, Gong YP, Yang G, Li CL, (2018) Characteristics of repaglinide and its mechanism of action on insulin secretion in patients with newly diagnosed type-2 diabetes mellitus. *Medicine*, 97: 38

Zhou T, Xu X, Du M, Zhao T, Wang J, (2018) A preclinical overview of metformin for the treatment of type 2 diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 106: 1227-1235